

Stato dell'arte e prospettive  
in materia di contrasto  
alle patologie asbesto-correlate





Quaderni  
del Ministero  
della Salute



*Ministero della Salute*

**Ministro della Salute: Renato Balduzzi**  
**Direttore Scientifico: Giovanni Simonetti**  
**Direttore Responsabile: Paolo Casolari**  
**Direttore Editoriale: Daniela Rodorigo**  
**Vicedirettore esecutivo: Ennio Di Paolo**

#### Comitato di Direzione

**Massimo Aquili** (Direttore Ufficio V – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Francesco Bevere** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Silvio Borrello** (Direttore Generale per l'Igiene, la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti); **Giuseppe Celotto** (Direttore Ufficio Generale delle Risorse, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Romano Marabelli** (Capo Dipartimento della Sanità Pubblica Veterinaria, della Sicurezza Alimentare e degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Marcella Marletta** (Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure); **Fabrizio Oleari** (Capo Dipartimento della Sanità Pubblica e dell'Innovazione); **Filippo Palumbo** (Capo Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale dei Rapporti Europei e Internazionali); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale della Prevenzione); **Francesco Schiavone** (Direttore Ufficio III – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute)

#### Comitato Scientifico

**Giampaolo Biti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Radioterapia dell'Università di Firenze); **Alessandro Boccanelli** (Direttore del Dipartimento dell'Apparato Cardiocircolatorio dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata – Roma); **Lucio Capurso** (Direttore Generale degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Roma); **Francesco Cognetti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Irccs – Roma); **Alessandro Del Maschio** (Direttore del Dipartimento di Radiologia dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Vincenzo Denaro** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia e Responsabile dell'Unità Operativa Ortopedia e Traumatologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico – Roma); **Massimo Fini** (Direttore Scientifico dell'Irccs S. Raffaele Pisana – Roma); **Enrico Garaci** (Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma); **Enrico Gherlone** (Direttore del Servizio di Odontoiatria dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Maria Carla Gilardi** (Ordinario di Bioingegneria Elettronica e Informatica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Renato Lauro** (Rettore dell'Università Tor Vergata – Roma); **Gian Luigi Lenzi** (Ordinario di Clinica Neurologica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università la Sapienza – Roma); **Francesco Antonio Manzoli** (Direttore Scientifico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – Bologna); **Attilio Maseri** (Presidente della Fondazione "Per il Tuo cuore - Heart Care Foundation Onlus" per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari – Firenze); **Maria Cristina Messa** (Ordinario del Dipartimento di Scienze Chirurgiche presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Sergio Ortolani** (Coordinatore dell'Unità di Malattie del Metabolismo Osseo e Reumatologia – Irccs Istituto Auxologico Italiano – Milano); **Roberto Passariello** (Direttore dell'Istituto di Radiologia – Università La Sapienza – Roma); **Antonio Rotondo** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini – 2ª Università di Napoli); **Armando Santoro** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia – Irccs Istituto Clinico Humanitas – Rozzano, MI); **Antonio Emilio Scala** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita/Salute San Raffaele – Milano); **Giovanni Simonetti** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radioterapia e Radiologia Interventistica del Policlinico Universitario Tor Vergata – Roma); **Alberto Zangrillo** (Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Vita/Salute San Raffaele e Direttore dell'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Cardiochirurgica dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano)

#### Comitato di Redazione

**Simonetta Antonelli**, **Massimo Ausanio**, **Carla Capitani**, **Amelia Frattali**, **Francesca Furiozzi**, **Milena Maccarini**, **Carmela Paolillo**, **Alida Pitzulu**, **Claudia Spicola** (Direzione Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali del Ministero della Salute), **Antonietta Pensiero** (Direzione Generale Personale, Organizzazione e Bilancio del Ministero della Salute)

Quaderni del Ministero della Salute

© 2012 - Testata di proprietà del Ministero della Salute

A cura della Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali

Viale Ribotta 5 - 00144 Roma - [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

Consulenza editoriale e grafica: Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrato dal Tribunale di Roma - Sezione per la Stampa e l'Informazione - al n. 82/2010 del Registro con Decreto del 16 marzo 2010

ISSN 2038-5293

Pubblicazione fuori commercio, consultabile online sul sito [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore

Aggiornamento

Il 31 luglio 2013 (Direttore editoriale Maria Linetti) è stato revisionato il penultimo capoverso del paragrafo sul mesotelioma pleurico di pag. 41 giusta disposizione del Direttore scientifico Giovanni Simonetti approvata dal Consiglio Superiore di Sanità.

*Le ragioni di una scelta e gli obiettivi*

## Perché i Quaderni

---

**U**niformare e fissare, nel tempo e nella memoria, i criteri di appropriatezza del nostro Sistema salute.

È l'ambizioso progetto-obiettivo dei *Quaderni del Ministero della Salute*, la nuova pubblicazione bimestrale edita dal dicastero e fortemente voluta dal Ministro Ferruccio Fazio per promuovere un processo di armonizzazione nella definizione degli indirizzi guida che nascono, si sviluppano e procedono nelle diverse articolazioni del Ministero.

I temi trattati, numero per numero, con taglio monografico, affronteranno i campi e le competenze più importanti, ove sia da ricercare e conseguire la definizione di *standard* comuni di lavoro.

La novità è nel metodo, inclusivo e olistico, che addensa e unifica i diversi contributi provenienti da organi distinti e consente quindi una verifica unica del criterio, adattabile volta per volta alla *communis res*. La forma dunque diventa sostanza, a beneficio di tutti e ciò che è sciolto ora coagula. Ogni monografia della nuova collana è curata e stilata da un ristretto e identificato Gruppo di Lavoro, responsabile della qualità e dell'efficacia degli studi. Garante dell'elaborazione complessiva è, insieme al Ministro, il prestigio dei Comitati di Direzione e Scientifico.

Alla pubblicazione è affiancata anche una versione telematica integrale sfogliabile in rete ed edita sul portale internet del Ministero [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it); qui è possibile il costante approfondimento dei temi trattati grazie alla semplicità del sistema di ricerca e alla scaricabilità dei prodotti editoriali; tra questi spiccano le risultanze dei pubblici convegni mirati che, volta per volta, accompagnano l'uscita delle monografie nell'incontro con le articolazioni territoriali del nostro qualificato Sistema salute.

Non ultimo, il profilo assegnato alla Rivista, riconoscibile dall'assenza di paternità del singolo elaborato, che testimonia la volontà di privilegiare, sempre e comunque, la sintesi di sistema.

**Paolo Casolari**  
*Direttore Responsabile*

**Giovanni Simonetti**  
*Direttore Scientifico*



## Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate

### GRUPPO DI LAVORO

Mariano Alessi, Dino Amadori, Gianni Amunni, Valeria Ascoli, Paolo Barbina, Antonio Bergamaschi, Pietro Comba, Francesco Dammacco, Francesco Facciolo, Alba Fava, Antonio Federici, Silvio Garattini, Maria Donata Giaimo, Marco Giangrasso, Marcello Imbriani, Liliana La Sala, Alessandro Marinaccio, Guido Marinoni, Fabrizio Oleari (Coordinatore), Roberto Passariello, Ugo Pastorino, Cosimo Piccinno, Gualtiero Walter Ricciardi, Giuseppe Ruocco (Coordinatore), Armando Santoro (Coordinatore), Giovanni Simonetti (Coordinatore), Benedetto Terracini, Alberto Verardo, Paolo Zucali

### *Hanno collaborato gli esperti:*

Pier Giacomo Betta, Fulvio Cavariani, Pietro Della Porta, Giampiero Cassina, Carlo La Vecchia, Umberto Moscato, Federica Paglietti, Stefano Silvestri

### *Si ringraziano per la collaborazione:*

Jessica Businaro, Vito Cerabona, Maurizio D'Incalci, Giovenzio Genestreti, Dario Mirabelli, Enzo Merler, Andrea Poscia, Daniele Savelli







## Stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate

### Indice

---

|  |             |            |
|--|-------------|------------|
| <b>Prefazione</b>  | <b>pag.</b> | <b>IX</b>  |
| <b>Foreword</b>  | <b>pag.</b> | <b>XII</b> |
| <b>Sintesi dei contributi</b>  | <b>pag.</b> | <b>XV</b>  |
| <b>Abstract</b>  | <b>pag.</b> | <b>XX</b>  |
| <b>1. Individuazione dei siti con significativo rischio di patologie asbesto-correlate: metodologie, criticità, indicazioni di sanità pubblica</b> | <b>pag.</b> | <b>1</b>   |
| <b>2. Definizione di esposti e utilità di un registro degli esposti prima della Legge 257/1992</b>   | <b>pag.</b> | <b>27</b>  |
| <b>3. Incidenza delle patologie asbesto-correlate e previsioni nei prossimi anni</b>   | <b>pag.</b> | <b>35</b>  |
| <b>4. Il problema dello smaltimento</b>  | <b>pag.</b> | <b>47</b>  |
| <b>5. Quadro normativo, modalità applicative e criticità</b>   | <b>pag.</b> | <b>63</b>  |
| <b>6. Prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e patologie tumorali asbesto-correlate</b>   | <b>pag.</b> | <b>103</b> |
| <b>7. Diagnosi e terapia del mesotelioma</b>   | <b>pag.</b> | <b>111</b> |

|   |                 |
|---|-----------------|
| <b>8. Diagnosi e terapia delle malattie asbesto-correlate non neoplastiche</b>  | <b>pag. 131</b> |
| <b>9. Il ruolo del medico di medicina generale nella diagnosi, nella gestione e nella sorveglianza sanitaria delle malattie asbesto-correlate</b> | <b>pag. 149</b> |
| <b>10. Ricerca clinica</b>  | <b>pag. 155</b> |
| <b>11. Prospettive nella lotta alle patologie asbesto-correlate</b>   | <b>pag. 175</b> |
| <b>Bibliografia</b>   | <b>pag. 189</b> |



## Prefazione

**L**e malattie correlate all'amianto costituiscono una sfida per la sanità pubblica e un chiaro monito sulla rilevanza dei determinanti ambientali della salute delle popolazioni e sulla necessità di contrastarli con politiche intersettoriali.

*Il nostro Paese è stato, dal secondo dopoguerra fino al bando dell'amianto, avvenuto nel 1992, uno dei maggiori produttori e utilizzatori di amianto, con un consumo di oltre 3,5 milioni di tonnellate in questo arco di tempo. Le utilizzazioni hanno riguardato un amplissimo spettro di attività industriali, dalla cantieristica navale all'edilizia.*

*Pur essendo la normativa italiana in tema di amianto tra le più avanzate in Europa e nel mondo, anticipando per alcuni versi le indicazioni della Direttiva 2009/148/CE, ancora oggi, a distanza di vent'anni dall'emanazione della Legge 27 marzo 1992, n. 257, che stabilisce la cessazione dell'impiego dell'amianto (divieto di estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione, produzione di amianto e di prodotti che lo contengono), sono tuttavia ancora presenti sul territorio nazionale diversi milioni di tonnellate di materiali compatti contenenti tale sostanza e molte tonnellate di amianto friabile in numerosi siti contaminati, di tipo industriale e non, tanto pubblici quanto privati.*

*Della gravità della situazione relativa all'amianto si è stati finora poco consapevoli; ne sono ben conscie le popolazioni dei luoghi più colpiti e le famiglie investite più direttamente dal problema.*

*Le malattie correlate all'asbesto rappresentano, invece, a mio giudizio, un'emergenza nazionale, che impone un insieme coordinato di interventi, a partire dalla bonifica dei siti maggiormente contaminati, dal monitoraggio degli ex-esposti e degli esposti, nonché dalla predisposizione di percorsi diagnostico-terapeutici per i pazienti e di sostegno per le famiglie. Tra gli aspetti che rendono più gravoso il contrasto a tali malattie vi è il lungo periodo di latenza prima che esse si manifestino,*



*fino a 30-40 anni: un arco temporale che fa attendere il picco delle manifestazioni delle patologie tra il 2015 e la fine di questo decennio.*

*La questione dev'essere adeguatamente affrontata anche a livello europeo e internazionale. L'Italia lo ha ribadito alla recente conferenza di Rio de Janeiro sull'ambiente e ai più elevati rappresentanti della Commissione europea.*

*Il Ministero della Salute, per parte sua, sta mettendo in atto in alcuni siti inquinati modelli di intervento per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi precoce e la presa in carico dei pazienti, con un approccio integrato che sarà successivamente esteso anche alle altre aree geografiche interessate. C'è bisogno, inoltre, di un forte coordinamento sul fronte della ricerca, attualmente ancora incompleta in diversi aspetti e con evidenze limitate per poter fornire tutte le risposte appropriate.*

*Si è dato avvio, nell'ambito dei programmi di sanità pubblica del Centro nazionale per il controllo delle malattie, a specifiche azioni volte a rafforzare la sorveglianza epidemiologica e a creare una rete di presa in carico degli esposti, degli ex-esposti e della popolazione in generale. Si è prevista nei prossimi programmi di ricerca sanitaria una rinnovata attenzione alle patologie asbesto-correlate.*

*Il Ministero dell'Ambiente sta ultimando la mappatura dei numerosi luoghi contaminati oltre ai dodici di interesse nazionale che sono già oggetto di specifico monitoraggio e intervento; lo Stato farà la sua parte, ma il numero dei siti contaminati è elevato e le risorse necessarie sono ingenti.*

*Di recente ho proposto all'Unione Europea di considerare il problema delle malattie asbesto-correlate tra le priorità, istituendo, nell'ambito dell'attuazione della Direttiva europea sull'assistenza sanitaria transfrontaliera, una rete di Centri di eccellenza per la ricerca sull'amianto e delle azioni di sanità pubblica necessarie, mettendo in comune le informazioni e i risultati del lavoro di tanti ricercatori impegnati in questo settore: la proposta è stata accettata e l'Italia è stata invitata a presentare, al prossimo Consiglio dei Ministri della Salute previsto a fine anno, una specifica proposta in tale direzione.*

*La seconda Conferenza nazionale governativa sull'amianto che si svolgerà a Venezia nei giorni 22-24 novembre 2012 (la prima si tenne nel 1999) sarà un importante momento di riflessione e di programmazione, che vedrà un ampio coinvolgimento di Centri di ricerca, Regioni ed Enti locali, parti sociali, Associazioni dei familiari delle vittime. Ci attendiamo molto da questa Conferenza operativa, soprattutto desideriamo disegnare insieme agli altri Ministeri interessati linee di condotta condivise riguardo a tale situazione.*

*Il presente documento dedicato allo "stato dell'arte e prospettive in materia di contrasto alle patologie asbesto-correlate" analizza in modo interdisciplinare le tematiche sanitarie, giuridiche e ambientali connesse alla questione dell'amianto. Esso è stato curato e redatto da alcuni tra i maggiori esperti nazionali sul tema, alla cui dedizione e professionalità siamo grati.*

*Sono certo che questo Quaderno costituirà un valido punto di riferimento per operatori, cittadini e istituzioni, della cui collaborazione abbiamo più che mai bisogno per affrontare con efficacia i difficili problemi che ci si pongono.*

**Prof. Renato Balduzzi**  
Ministro della Salute



## Foreword

*Asbestos-related illnesses constitute a challenge for public health and are a clear sign as to the importance of the environmental determinants of the population's health and the need to manage them through multisector policy.*

*Between the end of the Second World War and the ban on asbestos introduced in 1992, Italy was one of the largest producers and users of asbestos, consuming over 3.5 million tonnes of the substance during the same period. Asbestos was used in a very broad range of industrial activities, from shipbuilding to construction.*

*Although Italian legislation concerning asbestos is amongst the most advanced in Europe and the rest of the world, even anticipating in many ways the provisions introduced with Directive 2009/148/EC, even today, twenty years after the passing of Law no. 257 of 27 March 1992, which outlawed the use of asbestos (banning the mining, importation, exportation, sale and production of asbestos and other products containing asbestos), in this country there are still several million tonnes of compact material containing the substance and many tonnes of brittle asbestos in a large number of contaminated public and private, industrial and other sites.*

*So far little has been said of the severity of the asbestos situation, as the residents of those areas worst hit and the families affected directly know all too well.*

*However, I believe that asbestos-related illnesses are a national emergency that calls for a structured package of initiatives, starting with the remediation of the worst contaminated sites, the screening of those who were and still are exposed to asbestos and the development of diagnostic and treatment programmes for patients and counselling for their families. One of the aspects that makes dealing with these illnesses even more difficult is the very lengthy latency period before they*

*appear, which can be as long as 30-40 years: a time span that suggests that the peak incidence for this kind of illness will occur between 2015 and the end of this decade.*

*The issue must be adequately addressed also on a European and international level. This is something that Italy stressed at the recent environmental conference in Rio de Janeiro and to high ranking European Commission representatives.*

*The Ministry of Health, on its part, is implementing in a number of contaminated site management models for the screening, early diagnosis and management of patients, with a structured approach that will subsequently be extended to the other geographical areas involved. We also need to dedicate our efforts towards a better coordination of research, which currently presents a number of shortfalls and generates inadequate data for providing all the answers required.*

*As part of the National Centre for Disease Control's public health programmes, we have launched specific campaigns aimed at improving epidemiological screening and creating a network to manage those who are and have been exposed to asbestos, as well as the general public. Upcoming health research projects will also dedicate renewed attention to the asbestos-related illness issue.*

*The Ministry of the Environment is in the process of completing a full mapping of contaminated sites, in addition to the twelve sites of national interest that are currently undergoing specific monitoring and remediation operations. The State will do its part, however there are a great number of contaminated sites and significant resources will be required.*

*I recently put a proposal to the European Union asking it to consider the asbestos-related illnesses issue a priority, by establishing, within the implementation of the European Directive on transnational healthcare, a network of centres of excellence for research on asbestos and the establishment of the necessary public health initiatives, thereby pooling information and sharing the results of the work performed by the many researchers involved in this sector: this proposal*



*was accepted and Italy has been invited to present a specific proposal on the matter at the next Ministers of Health summit to be held at the end of the year.*

*The second national governmental Conference on asbestos will take place in Venice between 22 and 24 November 2012 (the first was held in 1999). It will provide an important opportunity to reflect on the current situation and make plans for the future and will involve a valuable contribution from Research centres, Regional and Local Authorities, the social partners and the Associations representing victims' families. We expect a great deal of this Conference and, most importantly, we intend to draft, together with the other participating Ministries, important common guidelines for dealing with the current situation.*

*This document dedicated to the "state of the art and future prospects concerning the management of asbestos-related illnesses" provides an interdisciplinary analysis of the health-related, legal and environmental aspects of the asbestos issue. It was authored and edited by some of Italy's leading experts on the matter, to whom we are grateful for their dedication and expertise.*

*I am certain that this Quaderno will provide an important reference point for sector professionals, citizens and the establishment, whose cooperation is more important than ever before if we are to tackle in an effective way the difficult problems that lie ahead.*

**Prof. Renato Balduzzi**  
Minister of Health





## Sintesi dei contributi

### 1. Individuazione dei siti con significativo rischio di patologie asbesto-correlate: metodologie, criticità, indicazioni di sanità pubblica

Per individuare i siti caratterizzati da elevato rischio di patologie asbesto-correlate, sono stati analizzati due flussi informativi indipendenti: la mortalità per mesotelioma pleurico nei Comuni italiani, di fonte Istat, 2003-2009, e l'incidenza del mesotelioma pleurico a livello comunale, 1993-2008, sulla base dei dati prodotti dal Registro Nazionale Mesoteliomi. Entrambe le fonti concordano nell'evidenziare un particolare impatto sanitario dell'amianto a Casale Monferrato, Broni e in una serie di altri Comuni inclusi fra i Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche sulla base della presenza di amianto o, come nel caso di Biancavilla, di fibre fluoro-edenitiche. Entrambe le fonti evidenziano, inoltre, una situazione di rischio in aree in cui operarono insediamenti industriali nei quali grandi quantità d'amianto erano presenti nei cicli produttivi o come materiali isolanti. È ora necessario integrare la sorveglianza epidemiologica con l'esame del rischio ambientale tuttora presente, desunto dall'attività di mappatura dei siti contaminati con amianto, prevista dalla Legge 93/2001 e dal DM 101/2003. L'attività svolta dal Ministero dell'Ambiente e dalle Regioni ha sinora individuato circa 34.000 siti, 373 dei quali inclusi nella Classe 1 di Priorità del Rischio. È ora indispensabile che la mappatura sia completata con i dati delle Regioni che sinora non li hanno forniti e che l'attività di bonifica possa procedere più speditamente.

### 2. Definizione di esposti e utilità di un registro degli esposti prima della Legge 257/1992

Per registro si intende un archivio nominativo di dati che riguardano tutti i casi di una condizione pertinente alla salute, in una popolazione definita, in modo tale che i casi possano essere riferiti a una base di popolazione. Il presente Capitolo propone i possibili scopi della creazione retrospettiva di elenchi di esposti ad amianto in ambiente lavorativo prima del bando del 1992 e segnala le possibili sorgenti di dati, nonché i problemi logistici che si incontrano nel tentativo della loro identificazione. Mentre la registrazione nominativa degli esposti in ambiente lavorativo è prevista per legge, quella degli esposti nell'ambiente extralavorativo – ove si intendesse porla in opera – pone problemi etici derivanti dalla normativa sulla confidenzialità dei dati personali. Viene raccomandata la preservazione di documenti di interesse storico, anche a scopi di ricerca. Il coinvolgimento delle Associazioni delle vittime è indispensabile per definire tanto gli obiettivi della registrazione quanto le modalità della sua implementazione.

### 3. Incidenza delle patologie asbesto-correlate e previsioni nei prossimi anni

L'Italia è stata fino al bando del 1992 uno dei maggiori Paesi produttori e importatori di amianto grezzo (oltre 3,5 milioni di tonnellate consumate dal secondo dopoguerra al bando). L'inalazione di fibre di amianto (sia anfiboli sia crisotilo) è causa di mesotelioma (di tutte le sedi), di tumore del polmone, laringe e ovaio, oltre che di malattie non neoplastiche (asbestosi, pleuropatie).

Il tasso di incidenza di mesotelioma è pari, per la sede pleurica, a 3,6 casi per 100.000 abitanti negli uomini e 1,6 per 100.000 abitanti nelle donne. La latenza è particolarmente lunga (oltre i 40 anni), non è identificabile un livello (soglia) di esposizione sotto il quale il rischio sia assente e il rischio è correlato alla dose di amianto inalata. Per circa il 10% dei casi l'esposizione ad amianto è avvenuta in ambito residenziale o familiare, mentre i settori di attività lavorativa maggiormente coinvolti sono quelli con uso diretto di amianto prima del bando, come la cantieristica navale, l'edilizia e l'industria del cemento-amianto. L'epidemiologia del tumore polmonare indotto da esposizione ad amianto è più complessa in ragione dell'ampio spettro di altri carcinogeni che possono essere coinvolti nell'eziologia. Gli studi pubblicati, sebbene presentino un'ampia variabilità di risultati, in particolare rispetto al tipo di amianto inalato, convergono verso un rapporto di 1:1 con l'incidenza dei casi di mesotelioma e verso una più rapida riduzione del numero di casi rispetto alla curva attesa del mesotelioma (quest'ultima in crescita ancora per qualche anno).

#### 4. Il problema dello smaltimento

Al contrario del secolo scorso, in cui l'estrazione e la lavorazione delle fibre di amianto hanno costituito un aspetto critico dell'esposizione prevalentemente professionale, oggi i processi di rimozione e di smaltimento rappresentano un elemento di rischio importante, anche per la popolazione, di esposizione sia *outdoor* sia *indoor*. In questo Capitolo sono esaminati i diversi aspetti della rimozione e della produzione annua del rifiuto contenente amianto, disaggregata per Regione. Al 2009, la produzione dei rifiuti contenenti amianto ammontava in Italia a 379.000 tonnellate e oltre il 72% di tali rifiuti è stato esportato in discariche

all'estero (prevalentemente in Germania) con tutti i conseguenti oneri. A oggi (ai sensi della Legge 93/2001) sono stati rilevati oltre 34.000 siti contaminati da amianto e il CNR stima in circa 32 milioni di tonnellate il cemento-amianto ancora da bonificare. Pertanto, risultano comprensibili le criticità indotte dalla necessità di identificare siti di conferimento istituzionali del rifiuto contenente amianto (anche per evitare il rischio derivante da "discariche illegali o non controllate"), valutando per esempio l'utilizzo di cave o miniere esaurite e/o dismesse, e dall'esigenza di adottare tecnologie e metodi innovativi per superare tali criticità.

#### 5. Quadro normativo, modalità applicative e criticità

Nel presente Capitolo gli autori hanno esaminato il quadro normativo attraverso una ricognizione delle diverse fonti, sia nella loro evoluzione storica sia nella loro applicazione. L'esame è stato condotto dapprima mediante una visione d'insieme della complessiva normativa, poi attraverso un'analisi dei tre macrosettori in cui essa si sviluppa: l'ambiente, il lavoro e la tutela sociale. Ciò che è emerso è un quadro normativo per molti aspetti evoluto e in linea con gli standard imposti dalle Direttive comunitarie in materia. Tuttavia, si tratta di un complesso di disposizioni che si è sviluppato nel tempo senza un disegno unitario, poco coordinato e in alcuni casi di difficile interpretazione. Per questo la semplificazione del quadro normativo, nonché del sistema istituzionale e amministrativo, è stata individuata come la misura necessaria per riportare a razionalità l'intero settore ordinamentale. In proposito sono state indicate due possibili linee di intervento: una finalizzata a razionalizzare la normativa esistente, raccogliendone le disposizioni in un testo unico; l'altra, più

radicale, diretta ad azzerare tutta la normativa vigente e a ri-regolare il settore mediante la fissazione dei principi generali in una Legge-quadro e l'ordinazione sistematica delle norme operative nei diversi settori di elezione (ambiente, lavoro e sicurezza sociale). Gli autori si sono infine soffermati nell'analisi di alcune criticità specifiche relative ad aspetti particolari, evidenziando la lacunosità della normativa o le sue contraddizioni, senza mancare di fare alcune osservazioni sullo stato di attuazione delle disposizioni vigenti.

## 6. Prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e patologie tumorali asbesto-correlate

Il metodo più efficace per prevenire le patologie asbesto-correlate consiste nell'impedire o limitare al minimo l'inalazione delle fibre che possono disperdersi dai materiali. È quindi necessario adottare misure tecniche organizzative e procedurali, in altri termini, sistemi di prevenzione primaria, sia durante le opere di bonifica, sia nelle attività quotidiane che in molti casi ci obbligano a convivere con questi materiali. Il rispetto dei contenuti della recente normativa nazionale garantisce il raggiungimento di un buon grado di prevenzione primaria dal rischio amianto. Per quanto concerne la prevenzione secondaria, intesa come intervento sanitario in grado di modificare la storia naturale delle patologie per le quali viene attuata, è opportuno operare distinzioni proprio sulla patologia a cui è rivolta. Nel caso del mesotelioma non vi sono a oggi evidenze che giustifichino l'avvio di campagne di screening, in quanto la diagnosi precoce è resa difficoltosa dall'assenza di sintomatologia iniziale e dall'assenza di biomarcatori in grado di fornire stime predittive in soggetti ex-esposti ad amianto. Di conseguenza, l'orientamento attuale della ricerca scientifica è

quello di sviluppare e validare nuovi biomarcatori in grado di evidenziare l'avvenuta attivazione del processo eziopatogenetico in soggetti asintomatici. Diverso è il caso del tumore polmonare, per il quale si stima che circa 1000 casi l'anno siano attribuibili a esposizioni professionali ad amianto, dove recenti acquisizioni sui meccanismi di cancerogenesi, associate alle nuove possibilità d'analisi, potrebbero permettere la diagnosi precoce della neoplasia attraverso l'utilizzo di biomarcatori, anche se si è tuttavia lontani dalla possibilità del loro utilizzo per campagne di screening rivolte a soggetti asintomatici. L'esame da considerare con maggiore attenzione nella prospettiva di una prevenzione secondaria del tumore del polmone è sicuramente la TC spirale. In linea generale, nelle aree ad alto rischio di patologie asbesto-correlate rimane fondamentale il ruolo dei medici di famiglia, al fine del tempestivo dirottamento di casi sospetti verso strutture ospedaliere adeguate.

## 7. Diagnosi e terapia del mesotelioma

La TC multistrato riveste il ruolo principale nella diagnosi e stadiazione del mesotelioma pleurico, mentre PET e RM rappresentano un utile complemento. La diagnosi patologica è essenziale per definire l'istotipo (epiteliale, bifasico, sarcomatoide) e la prognosi e pianificare la terapia. Il cisplatino è il farmaco più attivo in monoterapia e la combinazione con antifolati (pemetrexed o raltitrexed) ha dimostrato un significativo incremento della sopravvivenza. La toracosopia consente di ottenere diagnosi e stadiazione locoregionale e palliare la dispnea mediante pleurodesi. Il ruolo della chirurgia con finalità curativa rimane invece controverso. La pleuropneumectomia extrapleurica deve essere riservata a pazienti selezionati (età, performance, stadio I, epiteliale) ed eseguita in Centri di eccellenza. La pleurecto-

mia/decorticazione ha mostrato risultati sovrapponibili, con minore morbilità e mortalità. I recenti progressi della radioterapia conformazionale (IMRT) prefigurano nuove strategie multimodali. Rimane una priorità assoluta la promozione di studi randomizzati che mostrino il reale impatto delle terapie locoregionali sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita.

## 8. Diagnosi e terapia delle malattie asbesto-correlate non neoplastiche

Le manifestazioni cliniche non neoplastiche conseguenti all'inalazione delle fibre di asbesto si localizzano pressoché esclusivamente a livello dell'apparato respiratorio. Esse comprendono l'asbestosi, la pleurite essudativa acuta e cronica, le placche pleuriche, l'ispessimento pleurico diffuso e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. La loro epidemiologia non è ben definita, in quanto le forme clinicamente silenti o negli stadi iniziali possono rimanere a lungo non diagnosticate. L'evoluzione neoplastica si verifica in una minoranza dei casi, ma la sua frequenza aumenta con l'allungarsi del tempo di osservazione del paziente. Sono stati proposti nuovi biomarcatori e test non invasivi per la diagnosi precoce, la stadiazione e l'inquadramento prognostico delle patologie asbesto-correlate, con ovvi riflessi nei programmi preventivi di medicina occupazionale rivolti alla popolazione professionalmente esposta all'asbesto e a quella dei lavoratori ex-esposti. Va altresì menzionato l'utilizzo della TC spirale a bassa dose che, permettendo di riconoscere il tumore in uno stadio precoce, può ridurre il rischio di mortalità. Si sottolinea, inoltre, l'importanza dell'attività di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti all'asbesto, anche se mancano Linee guida razionali ed efficaci. Le Regioni italiane hanno predisposto indirizzi operativi diversi sulle modalità con le

quali attuare tale sorveglianza. Non esistono terapie specifiche delle malattie non neoplastiche asbesto-correlate. Tuttavia, si utilizzano per lo più glucocorticoidi, da soli o in associazione con ciclofosfamide oppure azatioprina, il macrolide azitromicina, i  $\beta$ -agonisti adrenergici, gli anticolinergici e, più recentemente, un inibitore delle fosfodiesterasi-4.

## 9. Il ruolo del medico di medicina generale nella diagnosi, nella gestione e nella sorveglianza sanitaria delle malattie asbesto-correlate

Nel Capitolo vengono illustrate le attività di competenza del medico di medicina generale in ambito di prevenzione e cura delle patologie da amianto e vengono esposte le criticità e le soluzioni proposte, allo scopo di ottimizzare l'intervento della rete delle cure primarie. A partire dalla capillarità della rete dei medici di medicina generale e dal suo radicamento territoriale, si propongono interventi in ambito di informazione alla popolazione, di prevenzione primaria, con particolare riguardo alla disassuefazione dal fumo di tabacco, di adempimenti medico-legali, di presa in carico tempestiva dei pazienti affetti da patologia da amianto, di integrazione nella rete della prevenzione e delle cure. Vengono proposti interventi di formazione dei professionisti, mirati alla patologia da amianto, e, più in generale, al corretto approccio alle problematiche ambientali e alla capacità di informarne la popolazione. Tali interventi riguardano sia la formazione specifica post-laurea in Medicina Generale, sia la formazione continua (ECM), e prevedono anche l'utilizzo di interventi di formazione a distanza (FAD). Viene, infine, illustrata la necessità, nelle fasi avanzate della malattia, di integrare l'attività del medico di medicina generale in una rete di domiciliarità che, operando

in una logica di deospedalizzazione, garantisca al paziente un supporto di vicinanza e di integrazione con l'ambiente di vita e familiare.

## 10. Ricerca clinica

Il mesotelioma rappresenta per la ricerca una sfida, dal momento che i miglioramenti nelle varie discipline non hanno ancora prodotto risultati soddisfacenti. La ricerca è impegnata in vari settori, dalla diagnostica, compresa quella di laboratorio, ai trattamenti, alla comunicazione. La ricerca pre-clinica è impegnata nella comprensione del processo di cancerogenesi da asbesto in modo da riconoscere *pathways* critici candidabili a terapie target; la diagnostica per immagini verifica il ruolo

della TC/PET e della RM nell'inquadramento del caso, in modo da ottimizzare la proposta terapeutica. La chirurgia non è più rappresentata da interventi demolitivi con importanti comorbidità, ma anche da interventi più conservativi sempre radicali dal punto di vista oncologico. Per migliorare i trattamenti sistemici, il profilo molecolare della malattia risulta fondamentale: la conferma di ciò è rappresentata dalle terapie target oggetto di studi clinici e dall'analisi di fattori predittivi a trattamenti convenzionali. Infine, sta assumendo maggiore rilievo la psico-oncologia con la comunicazione che dovrà gestire non solo i pazienti, ma anche i soggetti che vivono con l'ansia della malattia in quanto coscienti di essere stati esposti per lungo tempo all'amianto.

# Abstract

## 1. Identification of sites with a significant risk of asbestos-related diseases: methodologies, critical aspects and indications for public health

To identify the sites characterised by a high risk of asbestos-related diseases, two independent information flows have been analysed: mortality for pleural mesothelioma in Italian municipalities, using ISTAT (Italian Institute for Statistics) data for the period 2003-2009 and the incidence of pleural mesothelioma on a municipal level from 1993-2008, based on the data generated by the National Mesothelioma Register. Both sources agree that asbestos has a particularly significant impact on health in Casale Monferrato, Broni and a series of other Municipalities, included amongst the sites of national interest for remediation, due to the presence of asbestos or, in the case of Biancavilla, of fluoroedenite fibres. Both sources also indicate a risk situation in areas used for industrial purposes, in which large amounts of asbestos were present either in the production cycle or as insulating materials. It is now essential to combine epidemiological vigilance with examining the environmental risk still present, as highlighted in the mapping of sites contaminated with asbestos, pursuant to law 93/2001 and Ministerial Decree 101/2003. The work done by the Ministry of the Environment and the Regional Authorities has so far identified approximately 34,000 sites, 373 of which are in Risk Priority Class 1. It is now essential for the mapping to be

completed with the data compiled by those Regional Authorities that have thus far not submitted the necessary information and for the remediation work to proceed more rapidly.

## 2. Definition of exposed subjects and the purpose of a register listing the individuals exposed prior to Law 257/1992

A register is a list of names and details on all the cases affected by a certain health condition, in a specific population, so that the cases can be referred to a population basis. This Chapter proposes the potential purposes of creating retrospective lists of subjects exposed to asbestos in the workplace before it was banned in 1992 and indicates the potential data sources and the logistical problems encountered when attempting to identify them. Whilst there is a legal obligation to record the names of individuals exposed in the workplace, registering those exposed in non-occupational conditions – where planned – poses ethical problems due to data privacy laws. It is also recommended that documents of historical value are also preserved, for research purposes. The involvement of victims' Associations is essential for defining both the aims of registration and the ways in which it is implemented.

## 3. Incidence of asbestos-related diseases and forecasts for the future

Until the ban introduced in 1992, Italy was one of the largest producers and importers of crude asbestos (with over 3.5 million tonnes consumed between the Second World War and the ban). The inhalation of asbestos fibres (both amphibole and chrysotile) causes mesothelioma (in all sites) and lung, laryngeal and ovarian cancer, in addi-



tion to non-neoplastic diseases (asbestosis, pleural diseases).

The pleural mesothelioma incidence rate is 3.6 cases per 100,000 inhabitants for men and 1.6 per 100,000 inhabitants for women. The disease has a particularly long period of latency (over 40 years), there is no identifiable exposure limit below which there is no risk and risk is related to the amount of asbestos inhaled. In approximately 10% of cases, exposure to asbestos occurs in residential or family settings and the occupational sectors most involved are those that made direct use of asbestos before it was banned, such as shipbuilding, construction and the fibre-reinforced cement industry.

The epidemiology of asbestos-induced lung cancer is more complex due to the vast spectrum of other carcinogens that can be involved in aetiology. Although the results generated vary greatly, particularly as regards the type of asbestos inhaled, published studies agree on a 1:1 ratio with the incidence of mesothelioma cases and towards a more rapid reduction in the number of cases than the expected curve for mesothelioma (which will continue to rise for a few more years).

#### 4. The disposal issue

Unlike during the last century, when the mining and use of asbestos fibres constituted the critical, primarily occupational type of exposure, removal and disposal processes now constitute a significant element of risk, including for the local population, of both indoor and outdoor exposure. This chapter examines the various aspects of the removal and annual production of asbestos-containing waste, broken down by Region. In 2009, Italy had produced 379,000 tonnes of asbestos-containing waste, over 72% of which was exported to landfill sites, some of which abroad

(primarily in Germany), with all the consequent costs. To date (pursuant to law 93/2001), over 34,000 asbestos-contaminated sites have been identified and the Italian Research Council (CNR) has estimated that there are approximately 32 million tonnes of fibre-reinforced cement still to be remediated. This explains the criticality induced by the need to identify institutional repositories for asbestos-containing waste (partly to avoid the risk of “illegal or uncontrolled dumping”, by evaluating, for example, the use of exhausted and/or disused quarries or mines and by the need to adopt innovative techniques and methods to overcome these critical issues.

#### 5. Reference standards, applicative methods and critical aspects

In this chapter, the Authors examine reference standards by considering the various sources as regards both their historical evolution and their application. This evaluation was conducted first by means of a direct overview of the applicable regulations, then by analysing the three main sectors in which they develop: the environment, workplace and social protection. What emerged was a reference framework that is, in many ways, evolved and in line with the standards imposed by EU directives on the topic. However, certain provisions have developed over time without a consistent design and are uncoordinated and, in some cases, difficult to interpret. For this reason, the simplification of the regulatory framework and the institutional and administrative system has been identified as the measures required to rationalise the regulatory sector as a whole. In connection with this, two potential directions of intervention have been identified: one aimed at rationalising existing regulations, by gathering the various provisions together in a single act

and the other, more radical approach, aimed at resetting applicable regulations and re—regulating the sector by establishing a set of general principals in a framework law and the systemic ordering of implementation regulations in the various sectors of election (the environment, workplace and social safety). In the Appendices section, the Authors focus on a number of specific critical areas concerning particular aspects, thereby highlighting the shortfalls of regulations or their paradoxes and make a number of observations on the status of the implementation of applicable regulations.

## 6. Primary and secondary prevention of mesothelioma and asbestos-related cancer

The most effective method for preventing asbestos-related diseases consists in preventing or restricting the inhalation of fibres that can be released from materials. We therefore need to adopt organisational and procedural techniques, in other terms, systems of primary prevention, both during remediation work and in the daily activities that, in many cases, force us to live with these materials. Compliance with recent national regulations guarantees the achievement of a good degree of primary prevention as regards asbestos risk. As regards secondary prevention, intended as health-related initiatives able to change the natural history of the diseases for which they are implemented, it is useful to make distinctions concerning the disease in question. In the case of mesothelioma, there is evidence to justify the introduction of screening campaigns, since early diagnosis is made difficult by the initial absence of symptoms and the absence of biomarkers making it possible to formulate forecasts in subjects previously exposed to asbestos. Consequently,

the current direction of scientific research is to develop and validate new biomarkers able to identify the start of the aetiopathogenetic process in asymptomatic subjects. The same cannot be said for lung cancer, for which it has been estimated that approximately 1000 cases per year are attributable to occupational exposure to asbestos, where recent discoveries concerning carcinogenesis mechanisms associated with new analysis possibilities could allow the early diagnosis of tumours using biomarkers, although we are far from being able to use them for screening campaigns addressing asymptomatic subjects. The procedure that merits the greatest attention as regards the secondary prevention of lung cancer is undoubtedly spiral CT. As a general rule, in areas at high risk of asbestos-related diseases, a fundamental role is played by general practitioners, in referring suspected cases to suitable hospital facilities as early as possible.

## 7. Diagnosis and treatment of mesothelioma

Multislice CT plays a forefront role in the diagnosis and staging of pleural mesothelioma, whereas PET and MRI constitute useful complements. Diagnosis of the disease is essential to defining the isotope (epithelial, biphasic, sarcomatoid) and prognosis and planning treatment. Cisplatin is the most active agent when administered as monotherapy and combination with antifolates (pemetrexed or raltitrexed) has been seen to lead to a significant increase in survival. Thoracoscopy makes it possible to formulate diagnoses and perform local staging and symptomatically treat dyspnoea by pleurodesis. The role of curative surgery remains controversial. Extrapleural pleuropneumectomy must be used for selected patients only (age, performance, stage I, epithelial) and performed in centres of excel-



lence. Pleurectomy/decortication has been shown to have similar results, with lower morbidity and mortality. The recent progress made in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has paved the way for new combined-approach strategies. One absolute priority is still the promotion of randomised studies to show the real impact of localised treatment on survival and quality of life.

### **8. Diagnosis and treatment of non-neoplastic asbestos-correlated diseases**

Non-neoplastic clinical presentations secondary to the inhalation of asbestos fibres almost exclusively involve the respiratory system. They include asbestosis, acute and chronic exudative pleuritis, pleural plaques, diffuse pleural thickening and chronic obstructive lung disease. Their epidemiology is not well defined, since the clinically silent forms or initial stages can go undiagnosed for long periods. In a minority of cases, these conditions may evolve into cancer, however their frequency increases with the length of time for which patients are observed. New biomarkers and non-invasive tests have been put forward for the early diagnosis, staging and prognostic profiling of asbestos-related diseases, with obvious repercussions in occupational medicine prevention programmes aimed at the population professionally exposed to asbestos and that of workers previously exposed to asbestos. A mention should also be made of low-dose spiral CT that, by making it possible to recognise the tumour at an early stage, can reduce the risk of mortality. It is also important to note that, despite the importance of screening those individuals previously exposed to asbestos in the workplace, there are currently no rational, effective guidelines. Italy's Regional Authorities have applied different approaches for

the implementation of this type of screening. There are no specific treatments for non-neoplastic asbestos-correlated diseases. However, those most commonly used are glucocorticoids, either as monotherapy or in combination with cyclophosphamide or azathioprine,  $\beta$ -adrenergic agonists, anticholinergics and, more recently, a phosphodiesterase-4 inhibitor.

### **9. The role of general medicine in the diagnosis, management and screening of asbestos-related diseases**

The Chapter illustrates the activities performed by general practitioners for the prevention and treatment of asbestos-related diseases and the critical aspects and solutions proposed are considered, with the purpose of optimising the intervention of primary care networks. Starting from the uniform presence of primary care networks and their ties to the territory, actions are planned for informing the general public, for primary prevention concerning, in particular, giving up smoking, medicolegal obligations, the early management of patients with asbestos-related diseases and inclusion in the prevention and care network. Initiatives are proposed on how to train professionals, both as regards asbestos-related diseases and, more generally, on the correct approach to environmental problems and the ability to inform the general public about them. These initiatives concern both specific post-graduate training for general practitioners and continuing education in medicine (CEM) and also include the use of correspondence courses. Lastly, the chapter illustrates the need, in the advanced stages of the diseases, to integrate the work of GPs with a network of outpatient care that, whilst avoiding hospitalisation, guarantees the patient close-up support in the family home.

## 10. Clinical research

Mesothelioma represents a challenge for research as the improvements made in the various disciplines have yet to produce satisfactory results. Research is committed to various different areas, from diagnostics, including laboratory techniques, to treatment and communication. Pre-clinical research is committed to understanding asbestos carcinogenesis in order to identify the critical pathways that could be candidates for target therapies and radiodiagnostics verifies the role of CT/PET and MRI in assessing the case in order to optimise treatment options. Surgery no longer

involves merely destructive procedures with hefty comorbidity, but also more conservative approaches that are nevertheless radical from an oncological point of view. To improve systemic treatments, a fundamental role is played by the disease's molecular profile: as is confirmed by the target therapies that form the subject of clinical studies and the analysis of predictive factors for conventional treatments. Lastly, greater space is currently being dedicated to psycho-oncology, with communication that should not merely manage patients, but also subjects who, aware that they were previously exposed to asbestos for long periods, now live with the anxiety of becoming ill.



# 1. Individuazione dei siti con significativo rischio di patologie asbesto-correlate: metodologie, criticità, indicazioni di sanità pubblica

Obiettivo del presente contributo è esaminare la distribuzione sul territorio nazionale dei siti caratterizzati da elevato rischio di patologia asbesto-correlata, al fine di contribuire all'individuazione delle priorità degli interventi di risanamento ambientale in un'ottica di tutela della salute.

In termini generali, l'individuazione delle priorità degli interventi di sanità pubblica deve tenere conto del numero dei soggetti esposti, dei livelli di esposizione e del loro andamento nel tempo e del numero di casi attribuibili all'esposizione in esame; su questi punti da oltre vent'anni vi è ampio consenso nella comunità scientifica internazionale. Concorrono inoltre al processo di definizione delle priorità considerazioni sulla fattibilità dei possibili interventi e sul livello di allarme della pubblica opinione. Quest'ultimo, tuttavia, è influenzato, oltre che dalla reale portata del problema, anche dal livello di sensibilizzazione delle diverse comunità, quindi da fattori culturali e socio-economici che possono determinare sia allarme eccessivo sia assuefazione al rischio.

In questo quadro, l'analisi della distribuzione spaziale dei casi di mesotelioma pleurico, una neoplasia i cui unici agenti causali a oggi dimostrati sono l'amianto e altre fibre minerali anfiboliche, tra cui a titolo di esempio l'erionite e la fluoroedenite, può offrire un contributo all'identifica-

zione delle aree del Paese in cui nei decenni passati l'esposizione ad amianto si è caratterizzata in termini di livelli elevati e di alto numero di soggetti esposti. A questo fine, un'analisi esaustiva dei dati di mortalità e incidenza del mesotelioma, svolta a livello comunale e integrata dalla valutazione di studi mirati svolti in diversi ambiti territoriali, può fornire elementi di riferimento di sicuro interesse. Contestualmente, un ampio e articolato filone di lavoro svolto dal Ministero dell'Ambiente e Tutela del Territorio e del Mare di concerto con INAIL DIPIA ha consentito di censire e mappare migliaia di siti presenti su tutto il territorio nazionale, caratterizzati dalla presenza di milioni di tonnellate di materiali compatti contenenti amianto e da molte tonnellate di amianto friabile; si tratta di siti sia pubblici che privati, in parte industriali. Dodici di questi siti (*Tabella 1.1*) sono stati definiti "di interesse nazionale per la bonifica" in base alla Legge 426/1998 e al DM 468/2001, pertanto sono state già svolte attività di messa in sicurezza d'emergenza, caratterizzazione e bonifica per diverse decine di milioni di euro. Nell'ambito dello Studio Epidemiologico dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento (Progetto SENTIERI) con riferimento agli anni 1995-2002, è stata stimata nel complesso dei 12 siti in esame una sovrarmortalità per cancro polmonare

**Tabella 1.1 Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche caratterizzati dalla presenza di amianto**

| <b>Miniere, cave e stabilimenti di produzione di manufatti in cemento-amianto</b> | <b>Aree industriali complesse e siti di smaltimento di rifiuti industriali</b> |
|---|--|
| Balangero – Cava Monte S. Vittore (TO)  | Pitelli (SP)   |
| Casale Monferrato – Eternit (AL)  | Massa Carrara (MS)   |
| Emarese – Cava di Pietra (AO)   | Aree Litorale Vesuviano (NA)   |
| Broni – Fibronit (PV)   | Area Industriale Val Basento (MT)  |
| Bari – Fibronit (BA)  | Tito-ex Liquichimica (PO)  |
| Biancavilla – Cava Monte Calvario (CT)  | Priolo – Eternit Siciliana (SR)  |

e mesotelioma pleurico pari, rispettivamente, a 330 e 416 casi. In aggiunta ai Siti di Interesse Nazionale (SIN), il Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare (MATTM) sta procedendo nell’attività di mappatura e prioritizzazione dell’insieme dei siti contaminati.

Nei paragrafi che seguono del presente documento vengono forniti i più recenti dati sulla mortalità (2003-2009) e sull’incidenza (1993-2008) del mesotelioma pleurico in Italia, nonché i risultati sinora raggiunti della mappatura dei siti contaminati. Segue una sezione dedicata allo stato di avanzamento dell’attuazione degli adempimenti normativi relativi al tema in esame. Infine, una serie di indicazioni sulle azioni da intraprendere alla luce dei dati presentati è riportata nel paragrafo conclusivo.

### **La mortalità per mesotelioma pleurico in Italia: individuazione delle aree a rischio**

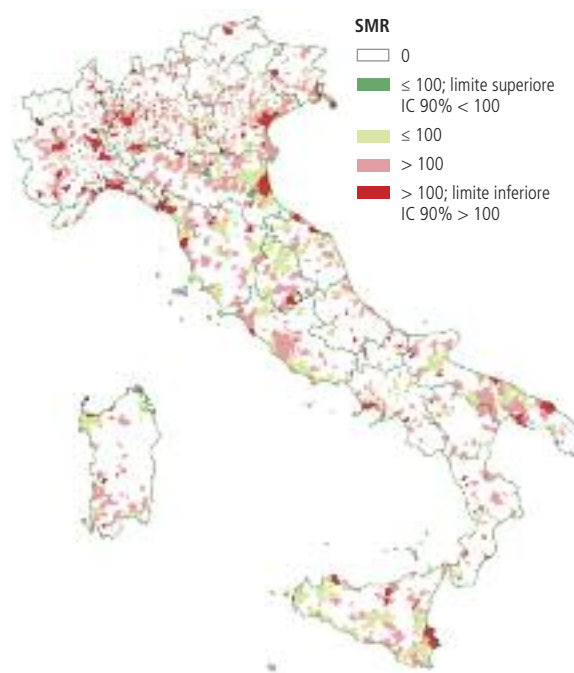
Come è stato richiamato nell’introduzione, un’importante componente della sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico in Italia è stata costituita dall’analisi geografica della mortalità per questa patologia con copertura complessiva degli anni 1980-2002.

Gli studi di mortalità qui citati hanno utilizzato la 9<sup>a</sup> Revisione della Classificazione Internazionale

delle Malattie (*International Classification of Diseases, ICD*) che prevedeva il codice topografico “tumore maligno della pleura” (163.0-163.9) contenente i mesoteliomi pleurici, ma anche altri, ancorché rari, tipi istologici, quali sarcomi e linfomi. Anche con questo limite e nonostante una quota di casi misclassificati (mesoteliomi pleurici codificati sulle schede di morte come tumori polmonari, ovvero metastasi pleuriche di tumori primitivi originatisi in altre sedi codificati come tumori primitivi della pleura), la mortalità per tumore maligno della pleura risultava, sulla base di studi di validazione, un appropriato stimatore dell’incidenza del mesotelioma pleurico a livello di popolazione. A partire dal 2003, l’Italia ha adottato la 10<sup>a</sup> Revisione dell’ICD, che prevede per il mesotelioma pleurico un codice morfologico *ad hoc* (C45.0). Con questa modifica della classificazione, il numero annuo dei casi si è ridotto del 20% circa, con un contestuale miglioramento dell’accuratezza del dato.

I dati qui presentati si riferiscono agli anni 2003 e 2006-2009 (si ricorda che i dati relativi al biennio 2004-2005 non sono stati codificati dall’Istat); questo è quindi il periodo temporale più recente per il quale i dati di mortalità sono disponibili. La fonte dei dati è costituita dall’Istat attraverso l’Ufficio di Statistica dell’Istituto Superiore di Sanità. L’analisi considera tutti gli 8094 Comuni ita-

liani. Per ogni Comune sono stati calcolati il tasso di mortalità per mesotelioma pleurico [associato con l'intervallo di confidenza (IC) al 90%] e il rapporto standardizzato di mortalità (SMR) costituito dal rapporto fra il numero dei decessi osservati nel Comune in esame e il corrispondente numero di decessi attesi specifico per età e genere. I tassi di riferimento per il calcolo della mortalità attesa sono quelli della popolazione residente nella Regione in cui è ubicato il Comune in esame, con l'eccezione delle cinque Regioni caratterizzate da tassi di mortalità superiori a quelli nazionali (Piemonte, Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna). Per queste ultime, analogamente alla procedura seguita nelle precedenti analisi della mortalità per mesotelioma pleurico in Italia, è stata utilizzata come riferimento la popolazione nazionale, al fine di evitare una sottostima del rischio dovuta alla presenza nella Regione stessa di aree a elevata mortalità per mesotelioma pleurico. Alle stime dell'SMR così ottenute è stato associato il corrispondente IC 90%. Accanto a questo esame complessivo dei dati, è stata effettuata un'analisi di clustering finalizzata a evidenziare aggregazioni spaziali di Comuni con accresciuto rischio di mortalità per mesotelioma pleurico rispetto ai territori circostanti. A questo fine, in considerazione del chiaro gradiente Nord-Sud mostrato dal mesotelioma in Italia (*Figura 1.1*), l'analisi del clustering è stata effettuata suddividendo il territorio nazionale in sei macroaree: Nord-Ovest, Nord-Est, Centro, Sud, Sicilia e Sardegna. I cluster definiti come aggregazioni spaziali di Comuni contigui che esprimono nel loro insieme un numero di casi osservati che si scosta significativamente dal corrispondente numero di casi attesi in base ai dati della macroarea in esame, massimizzando tale scostamento, sono stati individuati all'interno di ogni macroarea utilizzando il software Sat Scan versione 6, basato sulla procedura di Kulldorff.



**Figura 1.1** Mesotelioma della pleura 2003, 2006-2009 (C45.0) nei Comuni italiani. IC, intervallo di confidenza.

La *Figura 1.1*, precedentemente citata, mostra la distribuzione della mortalità per mesotelioma pleurico nei Comuni italiani. Degli 8094 Comuni italiani, 263 presentano un valore dell'SMR il cui intervallo di confidenza ha un limite inferiore maggiore del 100%, il che a fini pratici viene letto come indicatore della significatività statistica dello scostamento fra numero di casi osservati e attesi. Questi Comuni si trovano principalmente nell'Italia settentrionale (si noti che Piemonte, Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna sono le Regioni che presentano un tasso di mortalità per mesotelioma pleurico superiore a quello medio nazionale) e mostrano una distribuzione spaziale caratterizzata da aggregazioni, molte delle quali ubicate nella Pianura Padana e nelle aree costiere di quasi tutto il Paese. Per selezionare a livello nazionale le aree che esprimono il maggiore gettito di casi di mesotelioma,

è utile fare riferimento ai risultati dell'analisi dei cluster riportata nella *Tabella 1.2*, che consente di formulare alcune osservazioni.

- I cluster di Casale Monferrato, Broni, Trieste, Carrara, Livorno, Bari, Taranto, Augusta, Sira-

cusa e Biancavilla riguardano Comuni inclusi in SIN per la bonifica. La presenza di amianto è stata la causa esclusiva del riconoscimento di SIN per Casale Monferrato, Broni, Bari e Biancavilla (qui, per la precisione, si tratta della pre-

**Tabella 1.2** Distribuzione geografica dei cluster di Comuni a elevata mortalità per mesotelioma pleurico

|                            | Raggio (m) | N. Comuni | Casi osservati | Casi attesi | RR     | p      |
|----------------------------|------------|-----------|----------------|-------------|--------|--------|
| <b>Nord Ovest - Uomini</b> |            |           |                |             |        |        |
| Casale Monferrato          | 9343       | 14        | 98             | 7,73        | 13,381 | 0,001  |
| Cavagnolo                  | -          | 1         | 74*            | -           | -      | -      |
| Genova                     | 8366       | 8         | 259            | 86,77       | 3,331  | 0,001  |
| La Spezia                  | 9639       | 11        | 107            | 23,33       | 4,820  | 0,001  |
| Broni                      | 8845       | 29        | 13             | 6,05        | 4,685  | 0,001  |
| <b>Nord Ovest - Donne</b>  |            |           |                |             |        |        |
| Casale Monferrato          | 8677       | 11        | 82             | 3,16        | 28,743 | 0,001  |
| Broni                      | 5706       | 5         | 28             | 1,69        | 17,115 | 0,001  |
| Grugliasco                 | 1132       | 2         | 18             | 4,17        | 4,389  | 0,005  |
| <b>Nord Est - Uomini</b>   |            |           |                |             |        |        |
| Trieste                    | 4796       | 2         | 81             | 19,47       | 4,799  | 0,001  |
| Monfalcone                 | 9997       | 15        | 51             | 8,04        | 6,976  | 0,001  |
| <b>Nord Est - Donne</b>    |            |           |                |             |        |        |
| Nessun cluster $p < 0,10$  |            |           |                |             |        |        |
| <b>Centro - Uomini</b>     |            |           |                |             |        |        |
| Livorno                    | -          | 1         | 42             | 8,51        | 5,141  | 0,001  |
| Ravenna                    | -          | 1         | 26             | 8,00        | 3,322  | 0,002  |
| Bologna                    | 10.593     | 7         | 55             | 27,24       | 2,089  | 0,007  |
| Carrara                    | 9916       | 3         | 16             | 4,12        | 3,943  | 0,0174 |
| Collesalveti               | -          | 1         | 7              | 0,84        | 8,380  | 0,050  |
| <b>Centro - Donne</b>      |            |           |                |             |        |        |
| Fidenza                    | 9152,74    | 4         | 8              | 0,86        | 9,573  | 0,008  |
| Sala Baganza-Medesano      | 6711,10    | 4         | 6              | 0,54        | 11,300 | 0,035  |
| <b>Sud - Uomini</b>        |            |           |                |             |        |        |
| Taranto                    | 10.667     | 3         | 47             | 6,44        | 8,222  | 0,001  |
| Bari                       | -          | 1         | 26             | 10,19       | 2,670  | 0,034  |
| <b>Sud - Donne</b>         |            |           |                |             |        |        |
| Bari                       | -          | 1         | 17             | 4,59        | 4,023  | 0,009  |
| Taranto                    | 8939       | 2         | 13             | 3,19        | 4,342  | 0,030  |

(continua)

**Tabella 1.2** Distribuzione geografica dei cluster di Comuni a elevata mortalità per mesotelioma pleurico (*continua*)

|                                    | Raggio (m) | N. Comuni | Casi osservati | Casi attesi | RR     | p     |
|------------------------------------|------------|-----------|----------------|-------------|--------|-------|
| <b>Sicilia - Uomini</b>            |            |           |                |             |        |       |
| Augusta                            | 10.513     | 3         | 13             | 2,01        | 6,909  | 0,001 |
| Siracusa                           | -          | 1         | 15             | 4,23        | 3,784  | 0,008 |
| <b>Sicilia - Donne</b>             |            |           |                |             |        |       |
| Biancavilla                        | -          | 1         | 5              | 0,21        | 25,894 | 0,002 |
| <b>Sardegna - Uomini</b>           |            |           |                |             |        |       |
| Non ci sono cluster con $p < 0,10$ |            |           |                |             |        |       |
| <b>Sardegna - Donne</b>            |            |           |                |             |        |       |
| Non ci sono cluster con $p < 0,10$ |            |           |                |             |        |       |

\* Aggregato di popolazione maschile e femminile.

p = livello di probabilità associato al risultato nell'ipotesi di omogeneità spaziale della distribuzione; raggio, massima distanza fra le coordinate geografiche dei punti corrispondenti ai municipi dei Comuni in esame; RR, rischio relativo.

senza della fluoro-edenite, una fibra asbestiforme capace di indurre il mesotelioma anche in laboratorio) e ha concorso con altre cause al riconoscimento dei siti di Carrara e Priolo (che comprende Augusta e Siracusa). Invece Trieste, Livorno e Taranto sono stati riconosciuti SIN per presenza di altri agenti inquinanti, anche se una massiccia presenza di amianto è stata ampiamente dimostrata in tutti e tre i siti.

- I cluster di Genova, La Spezia e Monfalcone corrispondono a importanti poli della cantieristica navale, nei quali la presenza di amianto è ampiamente documentata da alcuni decenni.
- La presenza di amianto nei cicli produttivi di importanti industrie locali è stata descritta a Grugliasco e Bologna, rispettivamente, per il settore tessile e per la costruzione e riparazione di carrozze ferroviarie.
- Per quanto riguarda infine i cluster di Ravenna, Fidenza e Sala Baganza-Medesano, non si dispone di specifiche ipotesi interpretative e si segnala l'opportunità di approfondimenti sul campo. Il cluster di Collesalveti potrebbe essere spiegato dalla vicinanza di Livorno.

In questo quadro, attenzione particolare merita

l'esame dei Comuni che costituiscono i SIN caratterizzati dalla presenza di amianto (*Tabella 1.3*). Incrementi significativi della mortalità per mesotelioma pleurico si riscontrano in 9 siti su 12 nella popolazione maschile e in 4 su 12 (Bari, Biancavilla, Broni e Casale Monferrato) nella popolazione sia maschile sia femminile. Soltanto a Tito ed Emarese non si osservano decessi per mesotelioma. Nel periodo in esame, a Balangero si osservano 2 decessi per mesotelioma fra gli uomini e questo dato non raggiunge la significatività statistica; va tuttavia considerato che nell'area è stata documentata un'elevata incidenza di mesotelioma tra i lavoratori della miniera, i lavoratori di ditte in appalto, altri lavoratori esposti all'amianto e soggetti non esposti professionalmente.

### Analisi dei Comuni italiani con maggiore incidenza di casi di mesotelioma e delle modalità di esposizione ad amianto

L'Italia è stata, dal secondo dopoguerra al bando dell'amianto del 1992, uno dei maggiori produttori e utilizzatori di amianto, con più di 3,5 milioni di tonnellate di amianto grezzo consumato



**Tabella 1.3 Mortalità per mesotelioma pleurico (2003-2009) nei Siti di Interesse Nazionale caratterizzati da presenza di amianto**

| Siti di Interesse Nazionale  | Popolazione maschile                             |                 | Popolazione femminile |                  |
|------------------------------|--|-----------------|-----------------------|------------------|
|                              | 2003-2009<br>Mesotelioma pleurico (ICD 10 C45.0) |                 |                       |                  |
|                              | Casi osservati                                   | SMR (IC 90%)    | Casi osservati        | SMR (IC 90%)     |
| Area Litorale vesuviano      | 23   | 189 (129-268)   | 4                     | 75 (26-173)      |
| Aree industriali Val Basento | 3  | 430 (117-1111)  | *                     | –                |
| Balangero                    | 2  | 265 (47-836)    | *                     | –                |
| Bari - Fibronit              | 26   | 189 (133-262)   | 17                    | 279 (178-419)    |
| Biancavilla*                 | 5  | 654 (258-1375)  | 5                     | 293 (904-4822)   |
| Broni                        | 11   | 1145 (642-1895) | 13                    | 2185 (1293-3475) |
| Casale Monferrato            | 110  | 1015 (861-1189) | 85                    | 1324 (1097-1586) |
| Emarese                      | *  | –               | *                     | –                |
| Massa Carrara                | 19   | 228 (149-334)   | 3                     | 127 (35-327)     |
| Pitelli                      | 77   | 239 (196-289)   | 12                    | 147 (85-239)     |
| Priolo                       | 28   | 444 (315-608)   | 4                     | 226 (77-518)     |
| Tito                         | *  | –               | *                     | –                |

\* Presenza di fluoro-edenite.

IC, intervallo di confidenza; SMR, rapporto standardizzato di mortalità.

in questo periodo. Gli utilizzi hanno riguardato un amplissimo spettro di attività industriali, dalla cantieristica navale all'edilizia. Anche per questa ragione è stato istituito nel nostro Paese un articolato sistema di registrazione dei casi incidenti di mesotelioma. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 10 dicembre 2002, n. 308, ha stabilito il regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto correlati<sup>1</sup> ai sensi dell'art. 36, comma 3 del D.Lgs. 277/1991. Con questo provvedimento è stato completato il quadro normativo per la sorveglianza

epidemiologica dei casi di mesotelioma nel nostro Paese definito dal D.Lgs. 277/1991<sup>2</sup>.

Gli obiettivi del registro sono la stima dell'incidenza del mesotelioma maligno in Italia, la definizione delle modalità di esposizione, l'identificazione di sorgenti ancora ignote di contaminazione ambientale da amianto e la promozione di progetti di ricerca. Il registro si struttura come un network ad articolazione regionale: presso le Regioni (attualmente a eccezione di Molise e Provincia Autonoma di Bolzano) è istituito un Centro Operativo Regionale (COR) con compiti di identificazione di tutti i casi di mesotelioma insorti nel pro-

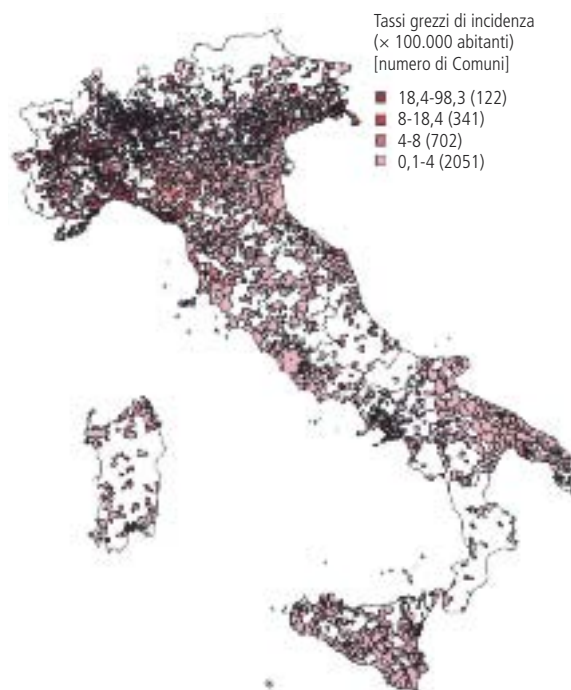
<sup>1</sup> Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 10 dicembre 2002 n. 308. Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto-correlati ai sensi dell'art. 36, comma 3, del D.Lgs. 277/1991. Gazzetta Ufficiale serie generale n. 31 del 7 febbraio 2003.

<sup>2</sup> D.Lgs. 15 agosto 1991, n. 277. Attuazione delle Direttive 80/1107/CEE, 82/605/CEE, 83/477/CEE, 86/188/CEE e 88/642/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro, a norma dell'art. 7 della Legge 30 luglio 1990, n. 212. Suppl. Gazzetta Ufficiale n. 260 del 27 agosto 1991.



prio territorio e di analisi della storia professionale, residenziale, familiare e ambientale dei soggetti ammalati. Le caratteristiche metodologiche della rilevazione sono descritte in dettaglio nelle Linee guida (vedi [www.ispesl.it/renam/Lineeguida](http://www.ispesl.it/renam/Lineeguida)). In sintesi, l'acquisizione, implementazione e archiviazione delle informazioni relative ai casi di mesotelioma viene effettuata dai COR mediante procedure di ricerca attiva presso le strutture sanitarie, presenti sul territorio di loro competenza, che diagnosticano e trattano casi di mesotelioma (in particolare i servizi di anatomia patologica, i reparti di chirurgia toracica e di pneumologia). Gli archivi delle schede di dimissioni ospedaliere, i dati dei registri tumori di popolazione, se presenti, e i registri dei certificati di decesso sono utilizzati come strumenti di controllo della completezza della casistica. La ricostruzione delle modalità di esposizione ad amianto viene condotta da personale appositamente formato e tramite un questionario individuale che consente di analizzare la storia professionale, residenziale e familiare del soggetto. L'intervista è somministrata al soggetto ammalato o, in caso di impossibilità, a un suo familiare.

Il grande lavoro svolto dai COR, con il sostegno determinante degli Assessorati alla Sanità e la collaborazione dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL competenti per territorio, ha costituito il fondamento a partire dal quale l'attività di rilevazione dei mesoteliomi in Italia ha potuto produrre risultati di interesse scientifico e di sanità pubblica. Per gli scopi di identificazione delle aggregazioni territoriali di casi di mesotelioma, sono stati assegnati al Comune di residenza al momento della diagnosi tutti i casi registrati e calcolati i tassi grezzi comunali (per 100.000 abitanti), considerando tutte le sedi anatomiche di insorgenza (pleura, peritoneo, pericardio, tunica vaginale del testicolo) ed entrambi i sessi (Figura 1.2). Sono stati identificati gli anni per i quali la rilevazione deve consi-



**Figura 1.2** Tassi grezzi di mesotelioma per Comune di residenza. Italia, 1993-2008, diversi periodi di osservazione per Regione. Fonte: Registro Nazionale Mesoteliomi (Inail, settore ricerca).

derarsi di incidenza per ciascuna Regione afferente al circuito del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) e, per il calcolo degli anni-persona, si è moltiplicata la popolazione residente nel 2001 di ciascun Comune individuato per il numero di anni di copertura regionale di incidenza. Tale accortezza si è resa necessaria in quanto la rilevazione dei dati di incidenza non è uniforme in tutte le Regioni durante il periodo 1993-2008. In particolare, non è ancora attivo il COR nella Regione Molise e nella Provincia Autonoma di Bolzano, mentre nelle Regioni Calabria, Sardegna e Abruzzo non sono registrati tutti i casi incidenti e tali Regioni sono state escluse dall'analisi. Per tutte le altre il periodo di osservazione e registrazione dei casi incidenti è riportato nella Tabella 1.4. La rappresentazione territoriale dei tassi grezzi di incidenza per i 3216 Co-

**Tabella 1.4** Casi di mesotelioma osservati per Comune di residenza e tasso grezzo di incidenza ( $\times 100.000$  residenti). Solo Comuni con almeno 14 casi e tasso grezzo maggiore di 4. Italia, 1993-2008, diversi periodi di osservazione per Regione. Fonte: Registro Nazionale dei Mesoteliomi (Inail, settore ricerca)

| Provincia   | Comune                 | Casi incidenti<br>MM | Popolazione<br>residente (2001) | Tasso grezzo<br>( $\times 100.000$ ) | Periodo<br>di osservazione |
|-------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Pavia       | Broni                  | 69                   | 9347                            | 82,02                                | 2000-2008                  |
| Alessandria | Casale Monferrato      | 459                  | 35.244                          | 81,40                                | 1993-2008                  |
| Alessandria | San Giorgio Monferrato | 14                   | 1279                            | 68,41                                | 1993-2008                  |
| Alessandria | Rosignano Monferrato   | 14                   | 1650                            | 53,03                                | 1993-2008                  |
| Alessandria | Villanova Monferrato   | 14                   | 1743                            | 50,20                                | 1993-2008                  |
| Pavia       | Stradella              | 42                   | 10.763                          | 43,36                                | 2000-2008                  |
| Bergamo     | Sarnico                | 18                   | 5754                            | 34,76                                | 2000-2008                  |
| Trieste     | Muggia                 | 47                   | 13.306                          | 25,23                                | 1995-2008                  |
| Gorizia     | San Canzian d'Isonzo   | 19                   | 5808                            | 23,37                                | 1995-2008                  |
| Gorizia     | Monfalcone             | 83                   | 26.393                          | 22,46                                | 1995-2008                  |
| Gorizia     | Ronchi dei Legionari   | 33                   | 11.121                          | 21,20                                | 1995-2008                  |
| La Spezia   | Lerici                 | 31                   | 10.900                          | 18,96                                | 1994-2008                  |
| Gorizia     | Staranzano             | 17                   | 6642                            | 18,28                                | 1995-2008                  |
| Torino      | Nole                   | 16                   | 6242                            | 16,02                                | 1993-2008                  |
| La Spezia   | La Spezia              | 213                  | 91.391                          | 15,54                                | 1994-2008                  |
| La Spezia   | Arcola                 | 22                   | 9914                            | 14,79                                | 1994-2008                  |
| La Spezia   | Vezzano Ligure         | 15                   | 7424                            | 13,47                                | 1994-2008                  |
| Genova      | Sestri Levante         | 34                   | 19.084                          | 11,88                                | 1994-2008                  |
| Genova      | Genova                 | 962                  | 610.307                         | 10,51                                | 1994-2008                  |
| Torino      | Collegno               | 76                   | 46.641                          | 10,18                                | 1993-2008                  |
| Trieste     | Trieste                | 280                  | 211.184                         | 9,47                                 | 1995-2008                  |
| Bergamo     | Dalmine                | 17                   | 21.459                          | 8,80                                 | 2000-2008                  |
| La Spezia   | Sarzana                | 25                   | 20.059                          | 8,31                                 | 1994-2008                  |
| Savona      | Cairo Montenotte       | 16                   | 13.419                          | 7,95                                 | 1994-2008                  |
| Torino      | Grugliasco             | 47                   | 38.725                          | 7,59                                 | 1993-2008                  |
| Piacenza    | Castel San Giovanni    | 14                   | 11.962                          | 7,31                                 | 1993-2008                  |
| Genova      | Chiavari               | 28                   | 27.476                          | 6,79                                 | 1994-2008                  |
| Cuneo       | Savigliano             | 21                   | 19.884                          | 6,60                                 | 1993-2008                  |
| Torino      | Ciriè                  | 19                   | 18.188                          | 6,53                                 | 1993-2008                  |
| Catania     | Biancavilla            | 19                   | 22.477                          | 6,50                                 | 1996-2008                  |
| Milano      | Legnano                | 31                   | 53.797                          | 6,40                                 | 2000-2008                  |
| Livorno     | Livorno                | 152                  | 156.274                         | 6,08                                 | 1993-2008                  |
| Savona      | Savona                 | 54                   | 59.907                          | 6,01                                 | 1994-2008                  |

(continua)

**Tabella 1.4** Casi di mesotelioma osservati per Comune di residenza e tasso grezzo di incidenza ( $\times 100.000$  residenti). Solo Comuni con almeno 14 casi e tasso grezzo maggiore di 4. Italia, 1993-2008, diversi periodi di osservazione per Regione. Fonte: Registro Nazionale dei Mesoteliomi (Inail, settore ricerca) [continua]

| Provincia            | Comune                  | Casi incidenti<br>MM | Popolazione<br>residente (2001) | Tasso grezzo<br>( $\times 100.000$ ) | Periodo<br>di osservazione |
|----------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Siracusa             | Augusta                 | 26                   | 33.820                          | 5,91                                 | 1996-2008                  |
| Lecco                | Lecco                   | 24                   | 45.501                          | 5,86                                 | 2000-2008                  |
| Cuneo                | Fossano                 | 22                   | 23.865                          | 5,76                                 | 1993-2008                  |
| Verbano-Cusio-Ossola | Verbania                | 27                   | 30.128                          | 5,60                                 | 1993-2008                  |
| Genova               | Rapallo                 | 24                   | 29.159                          | 5,49                                 | 1994-2008                  |
| Torino               | Chivasso                | 20                   | 23.648                          | 5,29                                 | 1993-2008                  |
| Alessandria          | Alessandria             | 71                   | 85.438                          | 5,19                                 | 1993-2008                  |
| Livorno              | Rosignano Marittimo     | 25                   | 30.581                          | 5,11                                 | 1993-2008                  |
| Milano               | Limbiate                | 14                   | 31.551                          | 4,93                                 | 2000-2008                  |
| Torino               | Rivoli                  | 39                   | 49.792                          | 4,90                                 | 1993-2008                  |
| Napoli               | Castellammare di Stabia | 41                   | 66.929                          | 4,71                                 | 1996-2008                  |
| Taranto              | Taranto                 | 152                  | 202.033                         | 4,70                                 | 1993-2008                  |
| Venezia              | Venezia                 | 199                  | 271.073                         | 4,59                                 | 1993-2008                  |
| Vercelli             | Vercelli                | 33                   | 45.132                          | 4,57                                 | 1993-2008                  |
| Reggio Emilia        | Correggio               | 15                   | 20.604                          | 4,55                                 | 1993-2008                  |
| Ancona               | Ancona                  | 59                   | 100.507                         | 4,52                                 | 1996-2008                  |
| Torino               | Ivrea                   | 17                   | 23.536                          | 4,51                                 | 1993-2008                  |
| Venezia              | Mira                    | 25                   | 35.355                          | 4,42                                 | 1993-2008                  |
| Torino               | Settimo Torinese        | 33                   | 46.982                          | 4,39                                 | 1993-2008                  |
| Lodi                 | Lodi                    | 16                   | 40.805                          | 4,36                                 | 2000-2008                  |
| Varese               | Saronno                 | 14                   | 36.895                          | 4,22                                 | 2000-2008                  |
| Milano               | Rho                     | 19                   | 50.246                          | 4,20                                 | 2000-2008                  |
| Milano               | Cinisello Balsamo       | 27                   | 72.050                          | 4,16                                 | 2000-2008                  |
| Venezia              | Spinea                  | 16                   | 24.517                          | 4,08                                 | 1993-2008                  |
| Pavia                | Voghera                 | 14                   | 38.183                          | 4,07                                 | 2000-2008                  |
| Ancona               | Falconara Marittima     | 15                   | 28.349                          | 4,07                                 | 1996-2008                  |
| Pavia                | Vigevano                | 21                   | 57.450                          | 4,06                                 | 2000-2008                  |
| Livorno              | Piombino                | 22                   | 33.925                          | 4,05                                 | 1993-2008                  |

muni con almeno un caso segnalato riportata nella *Figura 1.2* è con una graduazione in quattro classi di incidenza. Allo scopo di consentire una lettura per cluster territoriali, sono stati poi selezionati i

Comuni con almeno 14 casi di mesotelioma e un tasso grezzo maggiore di 4 casi per 100.000 abitanti. Con questi criteri sono individuati 61 Comuni (vedi *Tabella 1.4* e *Figura 1.3*). Tali Comuni sono



**Figura 1.3** Tassi grezzi di incidenza di mesotelioma per Comune di residenza. Solo Comuni con almeno 14 casi e tasso grezzo maggiore di 4 casi  $\times 100.000$  residenti. Italia, 1993-2008, diversi periodi di osservazione per Regione. Sono rappresentati i 61 Comuni della Tabella 1.4. Fonte: Registro Nazionale dei Mesoteliomi (Inail, settore ricerca).

stati analizzati con un criterio di interpretazione che tenesse conto della vicinanza geografica e delle conoscenze della storia industriale rilevante per la presenza di amianto secondo quanto riportato in letteratura e per quanto noto sulla base dei risultati dell'attività di sorveglianza dei COR regionali. Poiché la valutazione dei Comuni con una significativa occorrenza di malattia è stata condotta con riferimento alla residenza dei soggetti al momento della diagnosi, nell'interpretazione dei risultati deve porsi cautela per il possibile ruolo dell'esposizione ad amianto subita in luoghi di vita e di lavoro diversi da quelli di residenza.

Il primo insieme di Comuni da discutere è identificato da Casale Monferrato e dai limitrofi San

Giorgio, Rosignano e Villanova Monferrato, che nel periodo considerato presentano, rispettivamente, 459, 14, 14 e 14 casi di mesotelioma. I lavoratori dell'azienda Eternit di produzione di manufatti in cemento-amianto sono i più colpiti nell'area, ma è presente un numero molto rilevante di casi di origine ambientale (soggetti residenti nei pressi dell'azienda o comunque entrati in contatto con le fibre in occasioni di vita non strettamente professionali). Numerosi sono anche i lavoratori dell'edilizia in conseguenza della massiccia disponibilità e utilizzo di materiali contenenti amianto in tutta la zona e quindi con importanti rischi di occasione di esposizione.

All'esposizione dei lavoratori dell'industria del cemento-amianto deve essere attribuito anche il secondo insieme formato dai Comuni di Broni e Stradella (69 e 42 casi, rispettivamente, nel periodo 2000-2008). Per il Comune di Broni, in ragione dell'alto numero di casi di mesotelioma in un territorio molto piccolo e per una popolazione inferiore ai 10.000 abitanti, si registra il più alto tasso grezzo fra tutti i Comuni d'Italia (82 casi anno ogni 100.000 abitanti).

Per i Comuni del Friuli Venezia Giulia di Monfalcone (e la cintura composta da San Canzian d'Isonzo, Ronchi dei Legionari e Staranzano) e di Trieste e Muggia, l'attività economica rilevante per l'esposizione è la costruzione, riparazione, demolizione nei cantieri navali e la movimentazione portuale delle merci. Complessivamente, in questi 6 Comuni sono stati osservati, dal 1995 al 2008, 199 casi incidenti di mesotelioma. La stessa attività economica risulta prevalente per i Comuni della costa ligure di La Spezia (e i limitrofi Sarzana, Lerici, Arcola e Vezzano Ligure), di Genova (oltre a Sestri Levante, Chiavari e Rapallo della Provincia) e di Savona e Cairo Montenotte (entroterra savonese). Nella popolazione dell'insieme di questi Comuni sono stati registrati 1396 casi di mesotelioma

nel periodo dal 1994 al 2008. Per i Comuni di Ciriè e Nole in provincia di Torino, devono essere segnalate la vicinanza al sito estrattivo di Balangero, la presenza di industrie della carta e di manifattura di tessili in amianto. L'industria tessile che utilizzava l'amianto come materia prima è anche responsabile del numero rilevante di mesotelioma nei Comuni di Collegno, Grugliasco e Rivoli (76, 47, 39 casi di mesotelioma diagnosticati nel periodo 1993-2008). Gli utilizzi "a valle" dell'amianto nell'industria siderurgica e metalmeccanica, chimica, della gomma e dell'energia elettrica, oltre alle esposizioni ad amianto dei lavoratori edili, spiegano i casi di mesotelioma di Chivasso, Settimo Torinese e Ivrea, mentre l'interpretazione è univoca per i casi dei Comuni di Savigliano e Fossano in provincia di Cuneo, essenzialmente dovuti all'attività industriale di riparazione e demolizione delle carrozze ferroviarie. Il cluster di mesotelioma a Verbania è attribuibile alle attività di fabbricazione di fibre sintetiche artificiali. In Lombardia, nel Comune di Sarnico, in Val d'Iseo, sono noti la presenza di industrie tessili con esposizione ad amianto e un numero rilevante di casi di mesotelioma ripetutamente segnalati in letteratura. A Dalmine le attività di produzione di materiale coibente sono da considerare prevalenti nell'interpretazione dei casi e a Legnano sono state presenti industrie tessili e metalmeccaniche con importanti situazioni di esposizione professionale ad amianto. A Saronno e Rho devono essere segnalati i casi di mesotelioma dovuti a esposizione nel settore tessile. Inoltre, in tutti i Comuni segnalati è consistente e diffusa trasversalmente la presenza di esposizioni professionali ad amianto che hanno determinato la malattia in soggetti lavoratori dell'edilizia. Tali esposizioni risultano prevalenti nell'interpretazione delle aggregazioni corrispondenti a Limbiate e Vigevano. L'esposizione nel settore della riparazione di materiale rotabile ferroviario fornisce il più importante elemento di

spiegazione per il polo industriale di Voghera, mentre per Cinisello Balsamo, Lodi e Lecco sono segnalati casi di mesotelioma per esposizione professionale diversificata nei settori del tessile, della metalmeccanica, della gomma, della carta e della riparazione dei rotabili ferroviari. Le attività industriali nei cantieri navali (e la movimentazione portuale di materiali contenenti amianto) rappresentano la più rilevante fonte di esposizione a fibre di amianto per i lavoratori e le popolazioni residenti nei pressi dei siti identificati dai Comuni di Venezia (e i limitrofi Mira e Spinea), ma sono non trascurabili anche le esposizioni professionali per i lavoratori del vicino polo chimico (e industriale di trasformazione) di Porto Marghera. Un'analoga situazione di esposizione ad amianto dovuta all'attività della cantieristica navale deve essere segnalata per l'interpretazione dei casi di mesotelioma ad Ancona (e Falconara Marittima nella Provincia) e Castellamare di Stabia. Per i 3 Comuni della Toscana evidenziati devono essere considerate prevalenti le esposizioni dovute alla presenza di amianto nella centrale elettrica e dell'industria chimica per Rosignano e dell'acciaieria per Piombino e dei cantieri navali, movimento portuale e dei numerosi siti industriali (chimici, siderurgici, meccanici) per Livorno. Per il Comune di Correggio, in Emilia Romagna, il cluster di casi di mesotelioma è dovuto alla presenza, fino al 1990, di un'azienda di produzione di manufatti in cemento-amianto, mentre per il Comune di Castel San Giovanni devono essere segnalate la contiguità con il Comune di Broni e la contaminazione ambientale dell'area dovuta all'attività di lavorazione del cemento-amianto. In Sicilia sono evidenziati i Comuni di Biancavilla Etnea (con la riconosciuta presenza di circostanze di esposizione ambientale a fibre asbestiformi di fluoro-edenite) e di Augusta, per la presenza del polo dell'industria petrolchimica e delle raffinerie. Dovuta a più fonti (impianti siderurgici e cantieri

navali prevalentemente) è l'esposizione ad amianto responsabile dei casi del Comune di Taranto.

### Stato di avanzamento delle attività di mappatura e bonifica dei siti contaminati da amianto presenti sul territorio nazionale

La normativa italiana in tema di amianto si colloca tra le più avanzate su scala europea e internazionale. Per utilizzare un paradosso, sembra che la Direttiva 2009/148/CE (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro), entrata in vigore il 5 gennaio 2010, abbia recepito, in diversi passaggi, la normativa italiana di settore e del Testo Unico sulla Sicurezza (D.Lgs. 81 del 9 aprile 2008). Tuttavia, è anche opportuno ricordare che a distanza di circa vent'anni dall'introduzione della Legge 257 del 27 marzo 1992, che stabiliva la "cessazione dell'impiego dell'amianto", e in particolare il divieto di estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione e produzione di amianto, di prodotti di amianto e di prodotti contenenti amianto, sono ancora presenti sul territorio nazionale diversi milioni di tonnellate di materiali compatti contenenti amianto e molte tonnellate di amianto friabile in numerosi siti contaminati, sia di tipo industriale che non, pubblici e privati. Ciò è dovuto principalmente alla mancata ottemperanza a quanto previsto dall'art. 10 della sopra citata Legge 257/1992 e del relativo Decreto attuativo, DPR 8 agosto 1994, che assegnavano alle Regioni il compito di adottare specifici "Piani di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto" (di seguito denominati Piani Regionali Amianto). Essi prevedono che le Regioni effettuino, tra l'altro, il censimento:

- dei siti interessati da attività di estrazione dell'amianto;

- delle imprese che utilizzano o abbiano utilizzato amianto nelle rispettive attività produttive, nonché delle imprese che operano nelle attività di smaltimento o di bonifica;
- degli edifici nei quali siano presenti materiali o prodotti contenenti amianto libero o in matrice friabile, con priorità per gli edifici pubblici, per i locali aperti al pubblico o di utilizzazione collettiva e per i blocchi di appartamenti.

Quasi tutte le Regioni hanno adottato il proprio Piano Regionale Amianto ma, nella maggior parte dei casi, questo ha mostrato prevalente carattere di dichiarazione di intenti o di tipo organizzativo. Al fine di contrastare in modo incisivo il progressivo degrado dei Materiali Contenenti Amianto con relativo rischio di incremento del rilascio di fibre pericolose nell'ambiente, il MATTM è intervenuto finanziando per diverse decine di milioni di euro attività di messa in sicurezza di emergenza, caratterizzazione e bonifica di alcuni siti a maggiore contaminazione da amianto inseriti, con la Legge 426/1998 e il DM 468/2001 e sue successive integrazioni, nei "Siti da bonificare di Interesse Nazionale" (SIN) elencati nella *Tabella 1.1*. Nei siti indicati nella *Tabella 1.1* sono state poste in essere significative attività di messa in sicurezza, caratterizzazione e bonifica. Dopo la caratterizzazione iniziale eseguita al fine di quantificare la presenza di amianto e le sue principali caratteristiche, sono state intraprese azioni urgenti di messa in sicurezza di emergenza al fine di contenere la contaminazione per evitare la sua diffusione all'esterno del sito. Ciò ovviamente accompagnato da attività di monitoraggio dell'aria, al fine di fronteggiare eventuali picchi di contaminazione dovuti alle attività in corso, prevedendo azioni di mitigazione. I principali interventi sono consistiti nell'asportazione di materiale contaminato in matrice friabile e incapsulamento delle strutture contaminate. Successivamente, una volta conseguito il confinamento



della contaminazione, controllato attraverso i monitoraggi dell'aria, si procede alla demolizione delle strutture e/o alla loro decontaminazione a fini conservativi. Non v'è dubbio che i costi maggiori sono quelli derivanti dallo smaltimento, in particolar modo della matrice friabile, dei rifiuti pericolosi derivanti dalle operazioni sopra descritte. Tale circostanza è dovuta alla drammatica carenza di siti di smaltimento sul territorio nazionale che ha costretto all'utilizzo di siti esteri (appartenenti all'Unione Europea).

Oltre ai siti sopra citati, in cui le attività di messa in sicurezza di emergenza, caratterizzazione e bonifica sono attualmente in corso, il MATTM ha previsto, attraverso la Legge 93/2001 e il relativo DM 101/2003, aggiuntivi finanziamenti per la realizzazione di ulteriori interventi di bonifica urgente e per la "Mappatura completa della presenza di amianto sul territorio nazionale". Sono stati pertanto stanziati dal MATTM e spesi dalle Regioni circa 9 milioni di euro. La mappatura ha come finalità quella di evidenziare i siti nei quali si è riscontrata la presenza di amianto, ovvero l'utilizzo di materiali che lo contengono, includendo nell'analisi i siti nei quali la presenza di amianto è dovuta a cause naturali. In particolare consiste:

- in una prima fase di individuazione e delimitazione dei siti caratterizzati dalla presenza di amianto nell'ambiente naturale o costruito;
- in una seconda fase di selezione dei siti nei quali è stata accertata la presenza di amianto, a un livello di rischio tale da rendere necessari interventi di bonifica urgenti.

Le Regioni, a cui è affidato il compito di realizzare tale mappatura, devono trasmettere annualmente al MATTM l'aggiornamento dei dati entro il 30 giugno (DM 101/2003, art. 1, comma 3). Il MATTM, con la collaborazione scientifica dell'INAIL-DIPIA:

- ha provveduto, di concerto con le Regioni, a

individuare i primi interventi di bonifica di particolare urgenza, tra cui la bonifica delle baraccopoli in amianto post-terremoto del Belice e quelle post-alluvione di Canolo in Piano (RC), dello stabilimento di produzione di manufatti in cemento-amianto della Materit di Ferrandina, dell'Ospedale Careggi di Firenze e dell'area industriale di Messina. Attualmente si sta procedendo alla verifica dello stato di realizzazione di detti lavori, la maggior parte dei quali è stata completata;

- ha finanziato le attività di mappatura dell'amianto sul territorio nazionale avviando, tra l'altro, un continuo dialogo con le Regioni, che ha consentito di poter acquisire allo stato attuale una situazione aggiornata relativa a 18 Regioni;
- ha coordinato il Gruppo di Lavoro Interregionale Sanità e Ambiente, che ha portato all'elaborazione e approvazione in Conferenza Stato-Regioni di una procedura per la determinazione delle priorità di intervento, basata sull'applicazione di un algoritmo che assegna ai siti un punteggio indicante il grado di rischio;
- ha realizzato un data-base e relativo Sistema Informativo Territoriale (SIT), costituito da strumenti *hardware* e *software*, che consente di ottenere una corretta catalogazione e gestione delle informazioni sulle reali situazioni di rischio amianto presenti su tutto il territorio nazionale, mediante un sistema interrogabile di tipo *user-friendly*;
- ha organizzato, negli anni 2006 e 2007, la "Scuola di formazione permanente per la lotta all'Amianto", rivolta a tutti i responsabili e funzionari pubblici afferenti a Regioni, Province, Città Metropolitane, Comuni, ARPA, AUSL e anche a rappresentanti delle Forze dell'Ordine, dei Sindacati e delle Associazioni di ex-esposti all'amianto;
- ha approvato e trasmesso a tutti i SIN le "Linee

guida generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei SIN”, realizzate dall’INAIL DIPIA, la cui applicazione è richiesta altresì in tutti i siti individuati tramite mappatura;

- ha approvato e trasmesso a tutti i SIN le “Linee guida per la corretta acquisizione delle informazioni relative alla mappatura del territorio nazionale interessato dalla presenza di amianto, ai sensi dell’art. 20 della Legge 23 marzo 2001 n. 93 e del Decreto del 18 marzo 2003, n. 101”, realizzate dall’INAIL DIPIA;
- ha approvato e trasmesso a tutti i SIN le “Linee guida generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei SIN”, realizzate dall’INAIL DIPIA, la cui applicazione è richiesta altresì in tutti i siti individuati tramite mappatura.

In ottemperanza a quanto previsto dal DM 101/2003 tutti i siti mappati sono stati catalogati secondo 4 categorie di ricerca:

- impianti industriali attivi o dismessi;
- edifici pubblici e privati;
- presenza naturale;
- altra presenza di amianto da attività antropica.

La categoria 2 (edifici pubblici e privati) è stata ulteriormente suddivisa in sottocategorie atte a definire più in dettaglio l’esatta tipologia dei luoghi (es. impianti di lavorazione amianto, impianti non di lavorazione amianto, scuole, ospedali).

A oggi risultano inserite nell’apposito data-base e relativo SIT informazioni relative a 34.148 siti mappati eterogeneamente distribuiti su tutto il territorio nazionale (*Figura 1.4*). Si sottolinea altresì che da detti siti sono escluse le Regioni Sicilia e Calabria, da cui non è pervenuto alcun dato. L’attività di mappatura è stata quindi realizzata,



**Figura 1.4** Mappa nazionale dei siti interessati dalla presenza di amianto.

nella sua interezza o in parte, dalle Regioni Emilia Romagna, Molise, Sardegna, Toscana, Umbria, Abruzzo, Marche, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Basilicata, Campania e Piemonte. Di questi si specifica ulteriormente che:

- la Basilicata ha fornito dati completi, senza indicare la Priorità del Rischio dei singoli siti come richiesto dall’art. 2, comma 3;
- la Campania ha comunicato dati non conformi<sup>3</sup> all’art. 3;
- il Piemonte ha restituito esclusivamente dati relativi alla categoria 3 “Presenza di amianto naturale”;
- la Liguria ha fornito dati relativi ai soli siti caratterizzati da maggiore rischio.

Non hanno, di contro, adempiuto alla mappatura:

<sup>3</sup> I dati risultano non conformi qualora non rispettino un format appositamente predisposto dal MATTM per la catalogazione informatizzata e omogenea dei dati a scala nazionale.



- la Regione Calabria e la Regione Sicilia, che risultano non avere ancora iniziato i lavori di mappatura;
- la Provincia Autonoma di Trento, la quale ha effettuato rilevamenti aerei, ma non ha consegnato alcun dato;
- la Provincia Autonoma di Bolzano, la quale ha consegnato dati non conformi<sup>3</sup> e in lingua tedesca;
- la Valle d'Aosta, che ha individuato i siti con "presenza di amianto naturale", ma ha fornito dati non conformi<sup>3</sup> alla mappatura;
- il Veneto ha inviato il censimento delle attività

produttive, realizzato ai sensi della Legge 257/1992 e DPR 8 agosto 1994, che comprende la sola categoria 1 "Attività industriali", consegnando quindi dati non conformi<sup>3</sup> alla mappatura;

- la Puglia ha completato il rilevamento aereo con sensore MIVIS delle strutture, ma non ha consegnato dati conformi<sup>3</sup>.

Di tali siti, 34.098 risultano derivanti da una contaminazione di tipo antropico e 50 derivanti da una contaminazione di origine naturale. Si riportano di seguito i dati a scala regionale catalogati per categoria di ricerca (*Tabella 1.5*).

**Tabella 1.5** Siti mappati contaminati da amianto a scala regionale

| Regione               | Totali        | Categoria 1 | Categoria 2   | Categoria 3 | Categoria 4 | NC            |
|-----------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| Abruzzo               | 2339          |             | 2311          |             |             | 28            |
| Basilicata            | 461           | 280         | 181           |             |             |               |
| Calabria              | 0             |             |               |             |             |               |
| Campania              | 408           |             | 408           |             |             |               |
| Emilia Romagna        | 630           | 63          | 547           | 20          |             |               |
| Friuli Venezia Giulia | 578           |             | 578           |             |             |               |
| Lazio                 | 803           |             | 704           |             | 99          |               |
| Liguria               | 59            | 3           | 54            |             |             | 2             |
| Lombardia             | 86            |             | 86            |             |             |               |
| Marche                | 14.816        |             | 4767          |             | 2365        | 7684          |
| Molise                | 879           |             | 879           |             |             |               |
| Piemonte              | 13            |             |               | 13          |             |               |
| PA Bolzano            | 1233          |             |               |             |             | 1233          |
| PA Trento             | 3872          |             |               |             |             | 3872          |
| Puglia                | 2722          |             |               |             |             | 2722          |
| Sardegna              | 1913          | 25          | 1087          |             | 751         | 50            |
| Sicilia               | 0             |             |               |             |             |               |
| Toscana               | 1162          | 15          | 1095          | 17          | 29          | 6             |
| Umbria                | 190           | 2           | 185           |             | 3           |               |
| Valle d'Aosta         | 1365          |             |               |             |             | 1365          |
| Veneto                | 619           | 392         |               |             |             | 227           |
| <b>Totale</b>         | <b>34.148</b> | <b>780</b>  | <b>12.882</b> | <b>50</b>   | <b>3247</b> | <b>17.189</b> |

**Tabella 1.6** Numero dei siti mappati per Classe di Priorità del Rischio

| Classe di Priorità | Siti          |
|--------------------|---------------|
| 1                  | 373           |
| 2                  | 5207          |
| 3                  | 7794          |
| 4                  | 9043          |
| 5                  | 1202          |
| NC                 | 10.479        |
| <b>Totale</b>      | <b>34.098</b> |



**Figura 1.5** Mappa nazionale dei siti con Classe di Priorità 1.

Tutti i siti catalogati sono stati oggetto di una valutazione mediante l'applicazione della "Procedura per la determinazione degli interventi di bonifica urgenti dell'amianto", stabilita dal Gruppo di Lavoro Interregionale degli Assessorati Sanità e Ambiente. Detta procedura è volta a distinguere, me-

**Tabella 1.7** Numero dei siti mappati per Classe di Priorità del Rischio 1

| Regione               | N. siti    |
|-----------------------|------------|
| Abruzzo               | 59         |
| Basilicata            | 0          |
| Calabria              | 0          |
| Campania              | 9          |
| Emilia Romagna        | 0          |
| Friuli Venezia Giulia | 0          |
| Lazio                 | 29         |
| Liguria               | 57         |
| Lombardia             | 40         |
| Marche                | 99         |
| Molise                | 24         |
| Piemonte              | 0          |
| PA Bolzano            | 0          |
| PA Trento             | 0          |
| Puglia                | 0          |
| Sardegna              | 40         |
| Sicilia               | 0          |
| Toscana               | 16         |
| Umbria                | 0          |
| Valle d'Aosta         | 0          |
| Veneto                | 0          |
| <b>Totale</b>         | <b>373</b> |

dante l'applicazione di un algoritmo, cinque Classi di Priorità del Rischio. La Classe di Priorità del Rischio 1 è quella che identifica le situazioni più gravi per le quali sono richiesti interventi di bonifica urgenti. Dalla disamina dei dati effettuata dall'INAIL DIPIA, si è evidenziato che dei 34.148 siti mappati 373 siti appartengono alla Classe di Priorità del Rischio 1 e che nella stessa non sono presenti siti in cui l'amianto è di origine naturale. È da segnalare che oltre 10.000 siti sono stati mappati senza indicare le Classi di Priorità del Rischio; pertanto, i siti in Classe di Priorità di Rischio 1 sono destinati a

**Tabella 1.8** Sottocategorie di ricerca per i siti mappati nella Classe di Priorità del Rischio 1

**Classe di Priorità del Rischio 1**  
**Categoria 2**  
**Sottocategorie**

- Biblioteche, Edifici a uso ricreativo e culturale
- Cinema, Teatri, Sale convegni, Auditorium, Sale da ballo
- Grande distribuzione commerciale
- Impianti sportivi
- Istituti penitenziari
- Luoghi di culto
- Ospedali, Case di cura, Collegi, Case di riposo
- Scuole di ogni ordine e grado, Istituti di ricerca
- Siti civili o produttivi dismessi non ricompresi nella categoria 1 del DM 101/2003
- Uffici della pubblica amministrazione, Ufficio senza pubblico/con pubblico
- Edifici agricoli e loro pertinenze
- Edifici artigianali e di servizio
- Edifici industriali e loro pertinenze
- Edifici residenziali, Civile abitazione, Autorimesse
- Sistema di adduzione e accumulo acque
- Alberghi/pensioni
- Centrali termiche
- Edilizia cimiteriale

un significativo incremento avvicinandosi secondo prime stime intorno alle 450-500 unità. Si riportano di seguito i dati a scala nazionale catalogati per Classe di Priorità del Rischio (*Tabella 1.6*) e la mappa su scala nazionale dei 373 siti con Classe di Priorità del Rischio 1 (*Figura 1.5*). Si riporta anche il quantitativo dei siti in Classe di Priorità del Rischio 1 per ogni singola Regione (*Tabella 1.7*); si ritiene inoltre di interesse segnalare, sempre per la Classe di Priorità 1, le sottocategorie di ricerca (*Tabella 1.8*) a cui afferiscono detti 373 siti.

Da quanto sopra esposto, numerose e corpose sono state le iniziative messe in campo dalle Amministrazioni centrali per affrontare le problematiche sanitarie e ambientali legate all'amianto. Ciò rende il Paese tra i più avanzati in merito, come si è avuto

modo di verificare nella Conferenza Mondiale sull'Amianto, organizzata dall'INAIL DIPIA – Ex ISPESL, svoltasi a Taormina nel 2009, che ha visto la partecipazione di circa 20 Paesi comunitari e non.

### **Stato di recepimento della Legge 257/1992**

Nel contesto dell'incarico conferito al “Gruppo Amianto” della 1ª Sezione del Consiglio Superiore di Sanità, il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute ha approfondito lo stato di attuazione della norma relativa alla cessazione dell'impiego dell'amianto di cui alla Legge del 27 marzo 1992, n. 257.

Sull'argomento, sono stati acquisiti elementi di informazione, relativi ai seguenti argomenti, presso il Ministero della Salute, le Regioni e le Province

Autonome di Trento e Bolzano, con riscontri a campione eseguiti dai 38 NAS Carabinieri, dislocati sul territorio nazionale, presso 71 Aziende Sanitarie Locali (una/due ASL per ogni Nucleo AS). Per le Regioni e Province Autonome la rilevazione dei NAS ha dunque avuto carattere di esaustività e per le ASL carattere campionario. Questa scelta è dipesa sia dall'obiettivo della rilevazione (descrivere le modalità di attuazione della Legge 257/1992 evidenziando difficoltà e punti critici con il fine di superarli), sia dai tempi ristrettissimi della rilevazione stessa, che non avrebbero consentito un approccio esaustivo a tutte le ASL italiane.

### Commissione per la valutazione dei problemi ambientali e dei rischi sanitari connessi all'impiego dell'amianto ex art. 4 Legge 257/1992

La Commissione per la valutazione dei problemi ambientali e dei rischi sanitari connessi all'impiego dell'amianto è stata soppressa alla scadenza dell'ultimo mandato (2002-2005 con proroga fino a dicembre 2006), essendo venuto meno il sostegno delle principali Amministrazioni interessate, anche in considerazione della mancanza di rappresentatività delle Regioni al suo interno. Con il DM 8 aprile 2008, il Ministero della Salute ha tuttavia istituito, con mandato triennale 2008-2011, un "Gruppo di Studio" che, nel suo documento finale del 23 febbraio 2012, ha esposto le priorità d'azione, la stima del loro impatto e alcune proposte.

### Relazioni annuali ex art. 9, comma 1, Legge 257/1992

Sull'avvenuto invio delle relazioni annuali alle suddette Amministrazioni a cura delle imprese che utilizzano amianto, direttamente o indirettamente, nei processi produttivi, o che svolgono at-

tività di smaltimento o di bonifica, è emersa una situazione molto eterogenea, relativamente all'anno in cui si è ottemperato alla norma e all'Ente delegato a ricevere gli atti.

Sul punto (Figura 1.6), dal 1993 al 2012, è stato constatato l'invio delle relazioni alle Regioni Friuli Venezia Giulia e Toscana (a decorrere dal 1993), Emilia Romagna e Marche (dal 1995), Molise (dal 1996, a eccezione del 2010), Veneto e Liguria (dal 1998), Abruzzo (dal 1999), Basilicata (dal 2000), Piemonte (dal 2001), Campania (dal 2001, ancorché non sia stato finora possibile esaminare le relazioni inviate negli anni 2007 e 2008), Sardegna e Calabria (dal 2002, a eccezione del 2004 per la Calabria), Valle d'Aosta (dal 2003), Sicilia (dal 2006), Umbria (dal 2007), Provincia Autonoma di Bolzano (dal 1997) e Provincia Autonoma di Trento (dal 1998). Relativamente alle Regioni Lombardia e Puglia, è emerso che relazioni sono asseritamente detenute dalle ASL, mentre la Regione Lazio è in possesso di dati non attendibili.

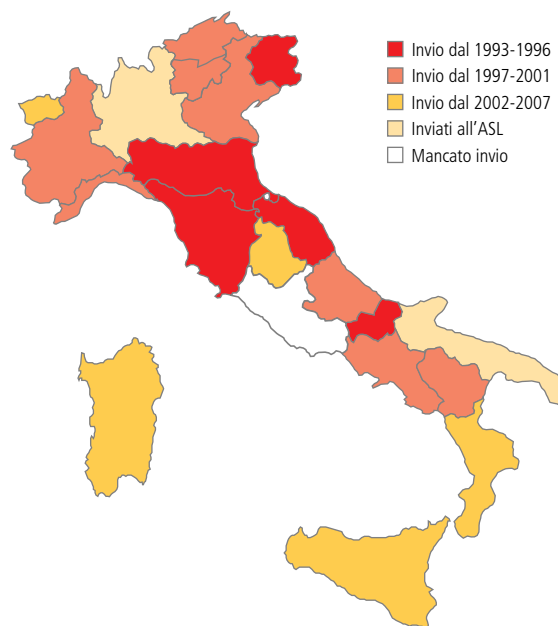


Figura 1.6 Relazioni annuali (art. 10, comma 1, Legge 257/1992).

Giova precisare, inoltre, che le relazioni inviate alle Regioni Toscana, Sardegna, Sicilia e alla Provincia Autonoma di Bolzano sono risultate inferiori rispetto al numero di imprese registrate. Per quanto attiene alle Regioni Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna, è stato osservato che le relazioni inviate sono superiori alle imprese del settore, poiché queste ultime hanno inoltrato singole situazioni per ogni cantiere attivo.

### Adozione dei piani di protezione ex art. 10, comma 1, Legge 257/1992

Dal 1993 al 2012 (Figura 1.7), si sono dotate dei piani di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto le Regioni Umbria e Sicilia (nel 1995), Veneto, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Emilia Romagna (nel 1996), Toscana e Marche (nel 1997), Lazio (nel 1998), Basilicata (nel 1999), Piemonte e Campania (nel 2001), Valle d'Ao-

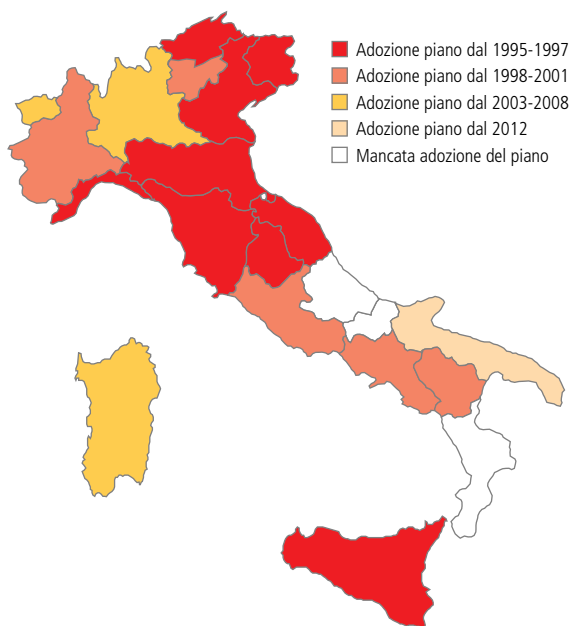


Figura 1.7 Adozione del piano di protezione dell'ambiente (art. 10, comma 1, Legge 257/1992).

sta e Lombardia (nel 2003), Sardegna (nel 2008), Puglia (in via di approvazione, presentato nel marzo 2012), la Provincia Autonoma di Bolzano (nel 1997) e la Provincia Autonoma di Trento (nel 1998). Le Regioni Abruzzo, Molise e Calabria non hanno adottato i piani in argomento.

### Relazioni annuali sui lavoratori esposti ex art. 9, comma 2, Legge 257/1992

Dal 1993 al 2012 (Figura 1.8), è stata constatata la predisposizione delle relazioni annuali sulle condizioni dei lavoratori esposti nelle Regioni Valle d'Aosta (dal 2003), Lombardia (quattro ASL), Piemonte (tre ASL), Veneto (una AULLS), Friuli Venezia Giulia (due ASS), Emilia Romagna (quattro AUSL), Toscana (tre ASL), Marche (una ASUR), Abruzzo (due ASL), Lazio (due ASL), Sardegna (tre ASL), Campania (tre ASL), Puglia (tre ASL), Calabria (tre ASP), Sicilia (quattro ASP) e nella Provincia Autonoma di Trento (una APSS).

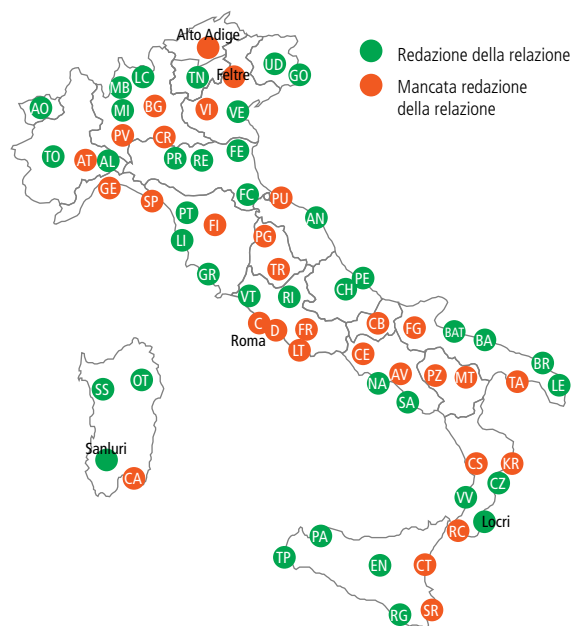


Figura 1.8 Relazione sui lavoratori esposti (art. 9, comma 2, Legge 257/1992).

Non hanno, di contro, predisposto tali relazioni le Regioni Piemonte, Toscana, Umbria, Sardegna e la Provincia Autonoma di Bolzano (una ASL), le Regioni Lombardia, Liguria, Campania e Basilicata (due ASL), la Regione Puglia (tre ASL), la Regione Lazio (quattro ASL), la Regione Veneto (due ASL e una AULLS), la Regione Marche (una ASUR), la Regione Molise (una ASREM) e le Regioni Calabria e Sicilia (tre ASP).

### Verifica analisi rivestimento edifici ex art. 12, comma 1, Legge 257/1992

La verifica sull'effettuazione dell'analisi del rivestimento degli edifici di cui all'art. 10, comma 2, lettera I, della Legge 257/1992 ha evidenziato che, dal 1992 al 2008 (Figura 1.9), l'incombenza è stata assolta dalle Regioni Valle d'Aosta, Lombardia (sei ASL), Piemonte (quattro ASL), Veneto (due AULLS), Friuli Venezia Giulia (una ASS),

Emilia Romagna (quattro AUSL), Toscana (una ASL), Marche (due ASUR), Abruzzo (due ASL), Lazio (una ASL), Sardegna (tre ASL), Campania (due ASL), Basilicata (due ASL), Puglia (due ASL per i soli edifici pubblici), Calabria (tre ASP), dalla Provincia Autonoma di Bolzano (una AS) e dalla Provincia Autonoma di Trento (una APSS). Di segno opposto alla situazione appena enunciata, sono state riscontrate le Regioni Liguria (due ASL), Veneto (una ASL), Friuli Venezia Giulia (una ASS), Toscana (tre ASL), Lazio (cinque ASL), Umbria (una ASL), Sardegna (una ASL), Campania (due ASL), Molise (una ASREM), Puglia (quattro ASL), Calabria (tre ASP) e Sicilia (sei ASP).

### Istituzione registro e diffusione informazioni ex art. 12, comma 5, Legge 257/1992

Dal 1992 al 2012 (Figura 1.10), è stata constatata l'istituzione del registro nelle Regioni Valle d'Ao-

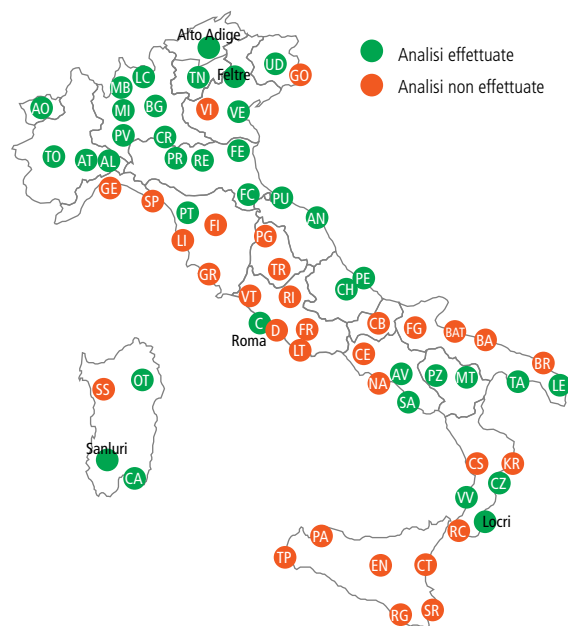


Figura 1.9 Analisi del rivestimento degli edifici (art. 12, comma 1, Legge 257/1992).

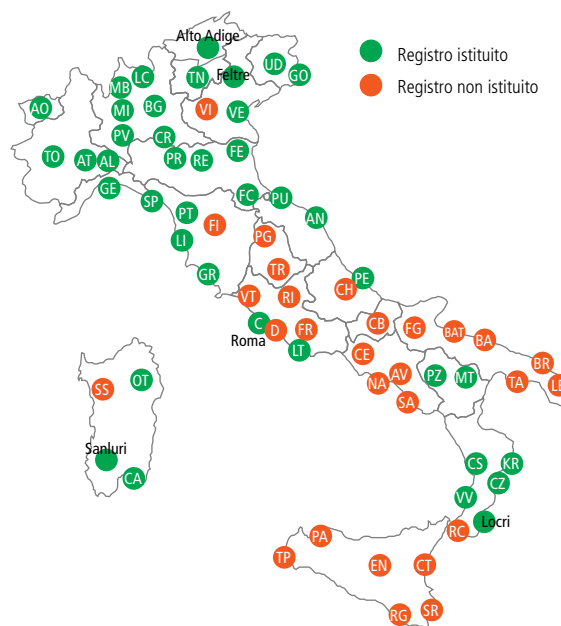


Figura 1.10 Istituzione del registro (art. 12, comma 5, Legge 257/1992).

sta (dal 2012), Lombardia (riscontrato presso sei ASL esaminate), Liguria (due ASL), Piemonte (quattro ASL), Veneto (due AULLS), Friuli Venezia Giulia (due ASS), Emilia Romagna (quattro AUSL), Toscana (tre AUSL), Marche (due ASL), Abruzzo (una ASL), Lazio (due ASL), Sardegna (tre ASL), Basilicata (due ASL), Calabria (cinque ASP), Provincia Autonoma di Bolzano (una Azienda Sanitaria che ha istituito il registro per i soli edifici pubblici) e Provincia Autonoma di Trento (una APSS).

Non hanno istituito il menzionato registro due ASL della Regione Veneto, una ASL della Toscana, una ASL dell'Abruzzo, quattro ASL del Lazio, una ASL della Sardegna, cinque ASL della Campania, una ASREM del Molise, una ASP della Calabria, sei ASL della Puglia e sei ASL della Sicilia. Le imprese (Figura 1.11) hanno ricevuto le informazioni necessarie per l'adozione di misure cautelative per gli addetti da parte di una ASL

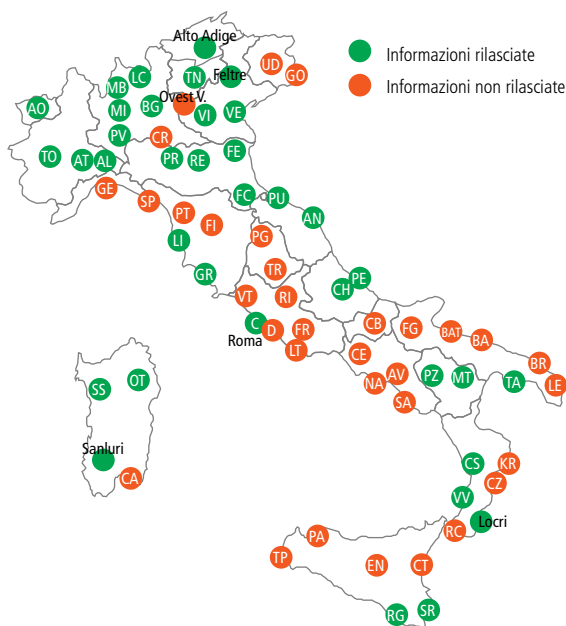
della Valle d'Aosta, cinque ASL della Lombardia, quattro ASL del Piemonte, tre AULLS del Veneto, quattro AULLS dell'Emilia Romagna, due ASL della Toscana, due ASUR delle Marche, due ASL dell'Abruzzo, due ASL del Lazio, tre ASL della Sardegna, due ASL della Basilicata, una ASL della Puglia, tre ASP della Calabria, due ASP della Sicilia, una AS della Provincia Autonoma di Bolzano e una APSS della Provincia Autonoma di Trento.

Non sono state fornite le informazioni in argomento da una ASL della Lombardia, due ASL della Liguria, una AULLS del Veneto, due ASL della Toscana, cinque ASL del Lazio, una ASL dell'Umbria, una ASL della Sardegna, cinque ASL della Campania, una ASREM del Molise, cinque ASL della Puglia, tre ASP della Calabria e quattro ASP della Sicilia.

**Inadempimenti connessi all'inoltro dei risultati della mappatura, dei dati analitici relativi agli interventi da effettuare e le relative priorità, nonché dei dati sugli interventi effettuati ex art. 20 Legge 93/2001 e DM 101/2003**

Le verifiche condotte dai NAS hanno cercato di far luce sui motivi per i quali le Regioni Veneto, Calabria e Sicilia non hanno provveduto a trasmettere al MATTM, entro il 30 giugno di ogni anno, i risultati della mappatura, i dati analitici relativi agli interventi da effettuare e le relative priorità, nonché i dati sugli interventi effettuati. A tale proposito, è stato accertato che:

- la Regione Veneto, in data 11 aprile 2006, ha inviato al MATTM il primo report dell'attività di mappatura di siti con presenza di amianto in cui, tra l'altro, erano indicati anche i siti dismessi, i siti ove si erano verificati i casi di mesotelioma, i siti ove i dipendenti



**Figura 1.11** Diffusione delle informazioni (art. 12, comma 5, Legge 257/1992).



avevano presentato domanda di pensionamento anticipato, nonché la situazione di rischio nell'area di Porto Marghera. La successiva attività di aggiornamento delle strutture e dei siti interessati dalla presenza di amianto e di aree da bonificare e l'individuazione di interventi prioritari da effettuare non sono state portate a termine per carenza di bilancio. Tuttavia, nell'ambito del Piano Regionale della Prevenzione (anni 2010-2012), la Regione ha affidato all'ASL 12 Veneziana l'aggiornamento della mappatura dei siti industriali attivi o dismessi con presenza di amianto, che tenesse conto della mutata situazione intervenuta a seguito delle bonifiche finanziate dai privati proprietari dei siti. Il responsabile della Direzione Prevenzione – Servizio per la Tutela e la Sicurezza nei Luoghi di Lavoro della Regione Veneto ha assicurato che in tempi rapidi saranno trasmessi al Ministero competente i dati completi della mappatura aggiornati al 2011;

- la *Regione Sicilia*, in data 25 novembre 2010 e 30 dicembre 2010 ha rispettivamente istituito la Commissione Regionale Amianto (insediata il 12 gennaio 2011) e l'“Ufficio Speciale – sportello unico – per il Risanamento delle aree a elevato rischio di crisi ambientale nel territorio regionale – Agenda 21 – Amianto”. Il Dirigente dell'Ufficio Speciale ha avviato:
  - d'intesa con la menzionata Commissione, l'individuazione delle aree di competenza istituzionale,
  - un progetto di bonifica dei tre siti industriali di Milazzo, Priolo e Gela, per il quale è stato predisposto apposito bando.Le proposte normative di mappatura dell'amianto non hanno avuto seguito;
- la *Regione Calabria*, con l'entrata in vigore della Legge Regionale n. 14 del 27 aprile 2011, ha

potuto procedere all'effettuazione della mappatura geo-referenziata delle zone del territorio interessate dalla presenza di amianto, a partire dall'acquisizione dei dati aggregati dell'attività di censimento effettuata dall'ARPACAL.

### **Inadempimenti connessi all'applicazione della procedura di attuazione della mappatura dell'amianto, elaborata dal Gruppo di Lavoro interregionale degli Assessorati Sanità e Ambiente e approvata in Conferenza Stato-Regioni ex art. 20 Legge 93/2001 e DM 101/2003**

I NAS hanno acquisito, inoltre, i seguenti elementi circa la mancata applicazione della procedura di attuazione della Mappatura dell'amianto, elaborata dal Gruppo di Lavoro interregionale degli Assessorati Sanità e Ambiente e approvata in Conferenza Stato-Regioni, riscontrata a carico delle Regioni Valle d'Aosta e Puglia e delle Province Autonome di Trento e Bolzano. In particolare:

- la *Regione Valle d'Aosta*, prima dell'entrata in vigore del Piano Regionale Amianto (2003), aveva avviato il censimento della presenza di amianto negli uffici pubblici e nelle scuole, provvedendo alla bonifica e messa in sicurezza di tutte le situazioni a rischio rilevate. In attuazione del Piano Regionale Amianto, con l'obiettivo di realizzare la mappatura dell'amianto, la Regione:
  - ha censito i siti interessati da attività di estrazione dell'amianto, le imprese che utilizzano o hanno utilizzato amianto nelle attività produttive, le imprese che svolgono attività di smaltimento e bonifica, la presenza di coperture in amianto sul territorio,
  - ha determinato, d'intesa con l'ARPA, la priorità di bonifica dei siti,



- ha trasmesso i risultati della mappatura al MATTM (note in data 2 luglio 2007, 11 maggio 2010, 27 giugno 2011 e 21 febbraio 2012) e, recentemente, anche all'INAIL;
- la *Regione Puglia*, nel marzo 2012, ha predisposto il Piano Regionale Amianto. Il piano prevede le attività di prevenzione e di messa in sicurezza dei siti, la mappatura degli edifici (parzialmente realizzata anche sulla base di denunce ex D.Lgs. 81/2008 e correlate Linee guida approvate con delibera n. 1070 del 16 maggio 2011) e compiti estesi anche ai proprietari degli immobili (sono tenuti a dichiarare l'eventuale presenza di amianto). Il ritardo nella predisposizione del piano è stato attribuito a problemi politico-amministrativi;
- la *Provincia Autonoma di Trento* ha delegato la locale Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari per la realizzazione della mappatura. L'Azienda non ha proceduto ad applicare la procedura stabilita dal Decreto applicativo 18 marzo 2003, n. 101, in quanto la mappatura è stata avviata nel 2009 e i primi dati disponibili decorrono dal secondo semestre del 2011. Il ritardo relativo all'esecuzione degli adempimenti è stato associato a problemi di organizzazione interna e di reperimento delle risorse umane;
- la *Provincia Autonoma di Bolzano*, per il tramite dell'Agenzia Provinciale per l'Ambiente, ha avviato la mappatura dei siti nel 2010, a causa di problemi riconducibili al reperimento di risorse economiche e di organizzazione interna. I primi dati disponibili, che fotografano la situazione a partire dal secondo semestre del 2011, saranno comunicati in tempi rapidi al MATTM. I dati previsti dalla Legge 257/1992, pur essendo stati rilevati, pressoché in toto, nel 2000, per mera svista non sono stati inviati al MATTM.

### **Inadempimenti relativi alla trasmissione dei dati relativi alla presenza naturale e antropica di amianto su format informatico predisposto dal MATTM ex art. 20 Legge 93/2001 e DM 101/2003**

Seppure poco rilevanti ai fini della salute, sono stati oggetto di accertamento anche gli adempimenti relativi alla presenza naturale e antropica dell'amianto. Il Nucleo AS di Torino, in tale contesto, è stato interessato per accertare i motivi per i quali la Regione Piemonte non ha provveduto a compilare e trasmettere il format informatico, predisposto dal MATTM, con le informazioni inerenti alla contaminazione naturale.

Su tale aspetto, la Regione Piemonte ha chiarito che le informazioni sulla contaminazione naturale di amianto, di cui alla categoria 3 "allegato A" del DM 101/2003, sono state fornite al MATTM dalla Direzione Ambiente. Con determinazione n. 206 del 30 novembre 2005, la Direzione di Sanità, competente per materia, ha approvato il progetto per la realizzazione della mappatura dei siti di categoria 1 (impianti industriali), 2 (edifici pubblici e privati) e 4 (altra presenza di amianto da attività antropica), individuando nelle ASL 6 – Ciriè (TO) e ASL 21 – Casale Monferrato (AL) gli organi preposti alla stesura. A causa della revoca della citata determinazione, intervenuta il 28 dicembre 2006, per aver preso atto "dell'indisponibilità temporanea alla partecipazione al progetto di mappatura motivata dall'ampio sottodimensionamento dell'attuale organico e dalla conseguente impossibilità di destinare personale tecnico qualificato al progetto", è stata prevista l'adozione di un successivo provvedimento finalizzato a destinare euro 145.788,60 per la realizzazione del progetto di mappatura dei siti con presenza di amianto antropico sul territorio regionale.

## Inadempimenti relativi all'istituzione del COR responsabile della rilevazione dei casi di mesotelioma e della progressa esposizione ad amianto ex art. 2 DPCM 308/2002

Sulla mancata istituzione del COR responsabile della rilevazione dei casi di mesotelioma e della progressa esposizione ad amianto, i NAS hanno interpellato la Regione Molise e la Provincia Autonoma di Bolzano. In proposito:

- la *Regione Molise* ha riferito che:
  - presso la Giunta Regionale è pendente la proposta di delibera relativa all'istituzione del COR del Molise per il Registro Nazionale Mesoteliomi (RENAM),
  - i flussi informativi sui dati epidemiologici relativi all'asbesto sono sempre stati trasmessi all'INAIL da parte della competente Unità Operativa di Medicina dell'ASREM di Campobasso;
- la *Provincia Autonoma di Bolzano* ha chiarito che:
  - attualmente le funzioni attribuite al COR sono svolte dai reparti di anatomia patologica e di medicina del lavoro dell'AS di Bolzano,
  - il Dipartimento alla famiglia, sanità e politiche ha proceduto alla formale istituzione del COR e attivato le procedure interne dirette a ridefinire le competenze e le responsabilità legate al flusso formativo.

### Considerazioni conclusive e raccomandazioni

Sulla base di quanto esposto nei precedenti paragrafi, appare ora appropriato formulare alcune considerazioni conclusive.

L'esame della distribuzione geografica dei casi di mesotelioma in Italia attraverso due sistemi di osservazione indipendenti, la mortalità (fonte Istat)

e l'incidenza, monitorata quest'ultima dal Registro Nazionale Mesoteliomi, consente di individuare una serie di ambiti territoriali nei quali il carico di malattia è particolarmente concentrato, indicando una progressa esposizione ad amianto di particolare intensità e durata.

Le aree in esame corrispondono ai cluster localizzati in base all'analisi della mortalità (vedi *Tabella 1.2*) e nei quali si collocano i Comuni con i più elevati valori dei tassi di incidenza (vedi *Tabella 1.4* e *Figura 1.3*), in particolare: Casale Monferrato, Broni, Genova, La Spezia, Grugliasco-Collegno, Monfalcone, Trieste, Castellamare di Stabia, Taranto, Biancavilla e Augusta.

Alcune di queste aree (Casale Monferrato, Broni, Trieste, Taranto, Biancavilla e Augusta) sono già state riconosciute SIN per le bonifiche e in esse sono già in corso importanti interventi di risanamento ambientale. Si ricorda che, come precedentemente menzionato, la fluoro-edenite presente a Biancavilla è una fibra asbestiforme che ha la stessa azione mesoteliomatogena dell'amianto, nell'uomo e nell'animale da laboratorio, e si sospetta inoltre una sua azione fibrogena. La fluoro-edenite è presente nell'espettorato dei bronchitici cronici residenti a Biancavilla. Dal punto di vista normativo, per i soggetti esposti a questa fibra non sono previste tutele.

Per le restanti aree caratterizzate da incrementi dei tassi di incidenza e mortalità e da una significativa tendenza a dare luogo ad aggregazioni territoriali di Comuni a rischio, è opportuno procedere con l'individuazione di priorità fondate sui risultati dell'attività di mappatura descritti nel paragrafo "Stato di avanzamento delle attività di mappatura e bonifica dei siti contaminati da amianto presenti sul territorio nazionale". Questo percorso richiede l'attivazione di tavoli di lavoro con la partecipazione delle istituzioni centrali e periferiche competenti in materia

di protezione dell'ambiente e tutela della salute. Nella realizzazione di queste attività, alcuni aspetti meritano particolare attenzione.

In primo luogo, occorre sottolineare che la sostanziale coerenza fra i risultati dell'analisi di mortalità basata sulla certificazione necroscopica di fonte Istat e il monitoraggio dei casi di mesotelioma effettuato dal Registro Nazionale è un risultato atteso, perché il fenomeno indagato è il medesimo e la malattia ha purtroppo una prognosi molto severa, con tempi medi di sopravvivenza generalmente inferiori a un anno. Le parziali discrepanze osservate riflettono differenze nelle procedure operative delle due rilevazioni, l'arco temporale considerato e gli stimatori epidemiologici utilizzati.

Vi è inoltre una sovrapposizione fra la mappatura delle patologie e la mappatura dei siti inquinati a scala nazionale, con particolare riferimento ai SIN per le bonifiche, mentre questa rispondenza può non essere sempre verificata a scala locale, in quanto non tutti i siti inquinati da amianto hanno determinato un impatto sanitario, in relazione alle diverse modalità di esposizione e alle diverse finestre temporali in esame. Più in generale, va rilevato che la concordanza fra la mappatura delle patologie e la mappatura dei siti inquinati è massima nelle situazioni estreme per esposizione ad amianto e per impatto sanitario, che sono principalmente quelle rappresentate dai SIN.

Il lavoro da fare per chiarire il rischio per la salute derivante da esposizioni ambientali tuttora presenti e per le quali interventi di bonifica possono risultare efficaci richiede quindi la piena condivisione dei dati ambientali e sanitari e la costruzione di un approccio realmente interdisciplinare e interistituzionale. In particolare, alla sorveglianza epidemiologica degli effetti, che consente di identificare aree territoriali nelle quali in passato si sono concentrate situazioni di esposizioni intense

e prolungate, deve essere affiancato il monitoraggio delle attività di smaltimento e bonifica, che può consentire di disporre dello stato dell'arte del processo di eliminazione dell'amianto.

L'art. 9 della Legge 27 marzo 1992 n. 257 prevede, per le imprese che svolgono attività di bonifica, che debbano trasmettere annualmente alle Regioni e alle ASL competenti per territorio, una relazione annuale contenente i dati relativi al tipo e ai quantitativi di amianto utilizzato, nonché dei rifiuti di amianto che sono oggetto dell'attività di smaltimento o di bonifica. Devono essere inoltre indicate le attività svolte, i procedimenti applicati, il numero e i dati anagrafici degli addetti, il carattere e la durata della loro attività e le esposizioni all'amianto alle quali sono stati sottoposti e le misure adottate ai fini della tutela della salute dei lavoratori e della tutela dell'ambiente. La completa applicazione di questa disposizione in tutti i contesti regionali e un'attività di coordinamento e analisi dei dati aggregati è uno degli ambiti di sviluppo più importanti per l'effettiva realizzazione di quanto previsto dalle norme. Le proposte di procedure di lavoro e di flussi informativi contenuti nel Libro Bianco del Ministero della Salute possono a questo fine risultare particolarmente utili (si veda il Capitolo V del presente Rapporto per una trattazione più sistematica di questo tema). È inoltre auspicabile un raccordo con le attuali attività di sorveglianza epidemiologica degli esposti ad amianto secondo quanto previsto dagli artt. 243 e 260 del D.Lgs. 81/2008 ai fini dell'analisi congiunta dei dati disponibili dai due flussi informativi.

Il lavoro connesso alle bonifiche deve infine qualificarsi sotto due profili: trasparenza ed equità. La trasparenza richiede il coinvolgimento, oltre che delle strutture tecniche, anche della società civile, dell'associazionismo e del mondo dell'informazione. L'equità va perseguita definendo una scala di priorità degli interventi di risanamento ambien-

tale che privilegi le situazioni più svantaggiate in termini di livelli di esposizione, impatto sanitario, deprivazione socioeconomica, marginalità e assenza di tutela, al fine di qualificare il momento della bonifica come occasione di avvio di un più complessivo processo di ripresa di comunità e territori pesantemente penalizzati dalle modalità dello sviluppo prevalenti nei decenni passati.

In questo quadro, si evidenzia la necessità di intervenire con urgenza nei 373 siti con Classe di Priorità del Rischio 1 finora mappati che risultano ad alto rischio per la salute negli ambienti di vita e di lavoro e ad alto rischio per l'ambiente. A tal fine è fondamentale il reperimento urgente delle necessarie risorse finanziarie atte a consentire nel breve termine l'attuazione degli interventi di messa in sicurezza e di bonifica. Sarebbe pertanto opportuna una compartecipazione finanziaria di più Ministeri (Salute, Ambiente, Lavoro ecc.) per il reperimento di tali risorse, stimate in decine di milioni di euro.

Si ritiene altresì di prioritario interesse completare la mappatura con i dati relativi alle Regioni mancanti e continuare ad aggiornare/integrare i dati già disponibili, al fine di una pianificazione nel tempo delle risorse e delle tempistiche necessarie alla messa in sicurezza del territorio nazionale da detto agente cancerogeno. Si stima che, qualora il DM 101/2003 relativo alla citata mappatura vedesse assegnati finanziamenti annuali di circa 10 milioni di euro per 10 anni, le situazioni a maggiore rischio potrebbero essere rimosse. Un ulteriore determinante incentivo alle bonifiche da amianto potrebbe derivare dalla defiscalizzazione al 55% per gli interventi di rimozione dell'amianto, nonché dall'individuazione e realizzazione di nuovi siti di smaltimento sul territorio nazionale anche mediante l'impiego di cave e miniere dismesse, oltretutto incentivando la riqualificazione di dette aree. È anche opportuno predisporre un prezzario calmierato delle bonifiche da amianto.

## 2. Definizione di esposti e utilità di un registro degli esposti prima della Legge 257/1992

Questo capitolo riguarda coloro che hanno cessato l'esposizione lavorativa al momento della messa al bando dell'amianto del 1992. Per chi ha cessato l'esposizione successivamente, le norme di registrazione sono specificate dagli artt. 243 e 260 del D.Lgs. 81/2008 e dal DM 155/2007. La legislazione italiana infatti, in attuazione delle Direttive Comunitarie emanate in materia, prevede un articolato sistema di sorveglianza epidemiologica dei soggetti esposti ad agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro, disponendo l'istituzione del registro da parte del datore di lavoro (per tramite del medico competente) e la sua trasmissione all'Ispesl (oggi INAIL) e alle ASL competenti per territorio. Periodicamente devono essere valutate e notificate le variazioni (dei livelli o delle modalità di esposizioni) e le eventuali cessazioni.

La creazione di liste di ex-esposti ad amianto, ripetutamente richiesta dalle organizzazioni delle vittime, è anche emersa dalla seconda conferenza nazionale amianto non governativa (<http://www.medicinademocratica.org>) e pone operativamente problemi di ricostruzione di ordine storico, considerato che le aziende hanno cessato o riconvertito l'attività. La maggior parte delle sollecitazioni è centrata sulla tutela degli ex-esposti ad amianto e in particolare (ma non solo) su quella relativa a una sor-

veglianza sanitaria *ad hoc*. Meno attenzione, finora, è stata data agli aspetti operativi della creazione e del funzionamento di registri di ex-esposti. Il Dizionario dell'Associazione Internazionale di Epidemiologia definisce un "registro" come "un archivio di dati che riguardano tutti i casi di una ... condizione pertinente alla salute, in una popolazione definita in modo tale che i casi possano essere riferiti a una base di popolazione". Il riferimento a una base di popolazione allude alla necessità di conoscere, per qualsiasi campione di soggetti, la sua rappresentatività rispetto all'universo cui appartiene. L'esistenza di un registro comporta la creazione di "record" individuali permanenti, corredati di dati che consentano l'identificazione del titolare. La nominatività della registrazione è essenziale per l'offerta di particolari prestazioni e/o per riconoscere duplicazioni di segnalazioni e/o per eventuale follow-up e/o per specifici progetti di ricerca. Si tratta quindi di un esercizio delicato, che richiede risorse e competenza, non privo di implicazioni etiche. Come per qualsiasi altro strumento potenzialmente utile alla salute pubblica e/o alla ricerca, la decisione di creare un registro nominativo deve accompagnarsi tanto a un protocollo operativo per la sua realizzazione, quanto a precise ipotesi di utilizzo.

## Finalità dei registri degli esposti

Venti anni dopo il bando dell'amianto, registri nominativi di ex-esposti ad amianto possono servire in primo luogo per:

- fornire agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale uno strumento utile per riconoscere casi di malattia attribuibili all'esposizione ad amianto e avviare la pertinente segnalazione all'Autorità Giudiziaria e all'Istituto assicuratore;
- valutare il carico assistenziale creato dalle esposizioni ad amianto nel nostro Paese;
- identificare nominativamente persone:
  - cui offrire assistenza sanitaria e riabilitativa, nonché legale,
  - da privilegiare per l'inclusione in interventi di counseling per stili di vita sani,
  - da rendere oggetto di studi epidemiologici,
  - da invitare (in un momento futuro non meglio determinato) a sottoporsi, in condizioni asintomatiche, a test diagnostici per tumori polmonari e pleurici, se e quando saranno dimostrati tanto l'efficacia di protocolli di screening oncologico per modificare in positivo la storia naturale di questi tipi di tumori, quanto l'applicabilità dei protocolli stessi a ex-esposti ad amianto.

La costituzione e il successivo aggiornamento di registri nominativi di ex-esposti che assicurino un'esaustività minimamente soddisfacente richiedono risorse non indifferenti in termini di personale (da addestrare, in molte realtà regionali) e strumenti informatici. La complessità della gestione di un registro nominativo rende preferibile la sua centralizzazione (es. regionale). A seconda degli obiettivi che ci si prefigge, sono opportune, di volta in volta, valutazioni costo/beneficio, anche in considerazione di eventuali proposte alternative o integrative, quali la registrazione delle aziende dove hanno lavorato, con esposizione accertata,

soggetti successivamente affetti da mesotelioma, rilevati dai Registri Mesoteliomi e la costruzione di una lista delle aziende che dal 1992 in poi hanno rimosso amianto friabile (che dovrebbero essere state raccolte ex art. 9 Legge 257/1992).

## Modalità di identificazione dei soggetti da registrare

In diverse Regioni italiane sono state avviate o sono previste forme di registrazione nominativa di ex-esposti ad amianto. Le modalità di inclusione di una persona in un registro sono riconducibili a due modelli (o loro combinazioni): iscrizione su richiesta degli interessati, oppure identificazione degli ex-esposti da parte della struttura che gestisce il registro, attraverso consultazione di documentazione nominativa già esistente in archivi creati per scopi amministrativi (es. archivi INPS). Il Decreto della Direzione Generale della Sanità della Regione Lombardia n. 4972 del 16 maggio 2007 prevede, da parte delle ASL, la ricerca attiva di ex-esposti che hanno lavorato in determinate condizioni in imprese con determinate caratteristiche (es. coibentatori nel settore dell'industria edilizia). Per contro, la Legge 17 dicembre 2003 della Regione Friuli Venezia Giulia prevede che l'iscrizione al registro si basi su domande individuali, che vengono valutate soggetto per soggetto, sulla base della ricostruzione della storia lavorativa e della valutazione della verosimiglianza di esposizione ad amianto. Peraltro, a integrazione del Registro, un interessante lavoro è stato condotto in Friuli Venezia Giulia, basandosi anche sul ricorso ad archivi già esistenti e altre fonti di informazione. In Piemonte è stata condotta nel 2003 un'esperienza pilota di costruzione di un elenco di ex-esposti a partire da fonti amministrative INAIL e INPS. Nel 2009 l'elenco è stato revisionato e aggiornato e sono stati redatti protocolli standardizzati per la costruzione di liste di ex-esposti



attraverso fonti amministrative e per il loro aggiornamento, in adempimento a una convenzione CCM-Regione Piemonte.

### Quali ex-esposti in ambiente lavorativo registrare

L'identificazione di una soglia di esposizione per registrare ex-esposti ad amianto è funzionale agli obiettivi che ci si prefigge. Una soglia "bassa" può arricchire l'ambito di studi epidemiologici, ma comporta l'inclusione di "falsi positivi" tra i fruitori dell'attenzione fornita agli iscritti nelle liste di ex-esposti, mentre una soglia "alta" rischia l'esclusione da tale attenzione di soggetti a rischio di malattia per pregressa esposizione ad amianto ("falsi negativi"). Le Linee guida del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (INAIL, Registro Nazionale Mesoteliomi, Terzo rapporto, Roma 2010) considerano esposti coloro che hanno subito durante la vita anche una sola esposizione superiore a quella della popolazione generale. Questa informazione viene ricavata mediante intervista somministrata al paziente o in sua vece a conviventi o compagni di lavoro.

Idealmente, la variabile da prendere in considerazione per una discriminazione tra esposti e non esposti dovrebbe essere non la concentrazione nell'atmosfera dell'ambiente di lavoro, bensì l'esposizione cumulativa a livello individuale. La stima di quest'ultima – data la diffusa povertà di misurazioni negli ambienti di lavoro nel nostro Paese che ha caratterizzato il passato – richiederebbe grande complessità organizzativa e strumenti statistici con grande margine di errore. Per una stima retrospettiva possono essere utili criteri del tipo *job-exposure matrix*, con categorie di esposizione molto ampie (es. > 100 fibre/litro, 10-100 fibre/litro, 0-10 fibre/litro), considerando lavoro svolto e periodo di calendario (maggiore esposi-

zione nei decenni passati); è importante anche considerare il comparto. La base di dati creata dall'INAIL *datamiant* (<http://www.iascin.it/download/datamiant.html>) può essere utile, ma ha il limite di non suddividere le esposizioni per comparto. La normativa lombarda fornisce un criterio per distinguere tra alta esposizione (soltanto professionale, esposizione continuativa ad almeno 20 fibre/litro per almeno 3 anni per lavorazioni con manufatti contenenti amianto o almeno 10 anni per esposizioni generiche) e bassa esposizione (tutti gli altri casi, compresa l'esposizione familiare). Pragmaticamente, ove si volesse indicare una soglia di concentrazione dell'amianto ai fini della costruzione di registri di ex-esposti, non vi è motivo per discostarsi dal riferimento di 10 fibre/litro corrispondente, indicato anche dal D.Lgs. 81/2008.

### Fonti disponibili per l'identificazione di ex-esposti

Prima della Legge n. 257 del 1992 non risultava operativo alcun sistema di registrazione degli esposti ad amianto. La prima norma che ha infatti previsto tale sorveglianza è il D.Lgs. 277/1991 che nell'ambito delle disposizioni per la protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione a piombo, amianto e rumore, istituiva il Registro dei lavoratori esposti. Successivamente, il D.Lgs. 626/1994, confermato dal D.Lgs. 81/2008, ha reso completo il sistema di sorveglianza per i lavoratori esposti ad agenti cancerogeni nei luoghi di lavoro (e quindi per quanto riguarda l'amianto, dei lavoratori impegnati nelle attività di rimozione, smaltimento e bonifica). Infine, il DM 155/2007 ha definito le procedure e i modelli di riferimento, rendendo operativo l'intero quadro legislativo. Il problema più rilevante riguarda l'assenza di dati relativamente agli esposti prima del bando. Su questo argomento sono disponibili dati di stima

come quelli elaborati nell'ambito del progetto Carrex, nel quale si dimensiona in 680.000 soggetti il numero di esposti ad amianto per l'Italia nel periodo 1990-1993. Un analogo esercizio di stima ha valutato per la Regione Toscana, sulla base di una matrice comparto, mansione ed esposizione, in circa 30.000 i lavoratori esposti.

Vi sono non poche esperienze cui fare riferimento, particolarmente quelle condotte in Friuli Venezia Giulia, Veneto e Piemonte.

Una procedura seguita in diverse tra queste esperienze è consistita nel recupero dei nominativi delle aziende che a suo tempo assicuravano i dipendenti esposti all'assicurazione per il rischio amianto presso l'INAIL e la successiva identificazione nell'archivio dell'INPS dei nominativi dei dipendenti di tali aziende. È tuttavia da ricostruire l'adeguatezza dei criteri con i quali, lungo i decenni, sono state definite le aziende tenute a pagare il premio per i rischi da amianto. L'archivio INPS, a partire dal 1974, registra in modo nominativo i rapporti di lavoro nel settore industriale. La procedura è relativamente semplice, anche nei suoi aspetti informatici, ed è da raccomandare come primo approccio alla costruzione di un registro di ex-esposti. Sono tuttavia da tenere presente i suoi limiti e in particolare:

- “falsi negativi” a causa dell'esclusione di tutti i lavoratori esposti ad amianto in circostanze di lavoro diverse da quelle industriali (in particolare edilizia, marina militare e altre mansioni nelle forze armate e pubblico impiego);
- “falsi negativi” a causa dell'esclusione di lavoratori in aziende che non pagavano il premio speciale di assicurazione amianto (e quindi non identificate attraverso gli archivi INAIL), ma esposti in virtù delle mansioni loro affidate (quali addetti alla manutenzione, ai forni ecc.);
- “falsi negativi” in quanto lavoratori dimessi prima del 1974;

- “falsi positivi” per l'incapacità del sistema a discriminare, all'interno di un'azienda dove veniva utilizzato amianto, tra lavoratori esposti e lavoratori non esposti.

Un altro importante strumento disponibile per identificare i soggetti ex-esposti è l'archivio tenuto dall'INAIL dei soggetti a cui sono stati erogati i benefici previdenziali ai sensi dell'art. 13, comma 8, della Legge 257/1992, per i quali l'Istituto assicurativo ha verificato un'esposizione all'amianto superiore alle 100 fibre/litro nella media giornaliera per almeno 10 anni. Per ciascun soggetto che ha avanzato domanda è stata archiviata l'informazione su tutti i periodi di lavoro giudicati con esposizione ad amianto, memorizzando inizio, fine, ditta, mansione e giudizio. Si tratta quindi di una fonte con informazioni superiori a quelle in genere ricavabili dalle altre fonti citate (es. libri matricola).

L'elenco delle richieste e dei riconoscimenti dovrebbe auspicabilmente entrare a far parte delle informazioni trasferite regolarmente dall'Istituto ai Servizi territoriali di prevenzione e sicurezza nell'ambito del progetto “flussi” e in prospettiva costituire uno degli elementi di conoscenza disponibili all'interno del Sistema Informativo Nazionale per la Prevenzione (SINP) previsto dall'art. 8 del D.Lgs. 81/2008. Va ricordata, inoltre, l'utilità della trasmissione periodica di tali informazioni anche ai Centri Operativi Regionali del Registro Nazionale Mesoteliomi operante ai sensi del DPCM 308/2002. La descrizione dei settori di lavoro e delle mansioni dei soggetti che hanno ottenuto il beneficio di legge può fornire elementi di conoscenza che si integrano in maniera costruttiva con le indicazioni che derivano dall'attività di sorveglianza epidemiologica e ricerca attiva dei soggetti ammalati di mesotelioma. È tuttavia da verificare che i criteri per l'inclusione/esclusione dall'erogazione dei benefici previdenziali siano stati omogenei lungo gli anni e tra le diverse Regioni italiane.



Ovviamente, il limite di questa sorgente è l'esclusione di coloro (e non sono pochi) che sono stati esposti ad amianto inconsapevolmente e quindi non hanno avuto consapevolezza del loro diritto ad avanzare la richiesta dei benefici previdenziali. Altre sorgenti per l'identificazione di ambienti di lavoro che esponevano ad amianto – e di conseguenza dei lavoratori esposti – utilizzate in esperienze regionali sono:

- indagini di comparto;
- archivi dei Servizi per la Prevenzione nei Luoghi di Lavoro;
- libri matricola (reperiti presso aziende, curatori fallimentari ecc.);
- reperimento nel Registro regionale dei mesoteliomi delle aziende dove si sono verificati casi di mesotelioma, previa verifica dell'esposizione effettivamente realizzatasi in dette aziende;
- documentazioni presso tribunali, studi di avvocati, associazioni di difesa degli esposti, riguardanti cause civili per mancato riconoscimento dei benefici previdenziali;
- documentazione presso ASL e Regioni riguardanti le aziende dove si è svolta scoibentazione autorizzata di amianto friabile;
- aziende che hanno acquistato prodotti in amianto dalla Società Italiana Amianto di Grugliasco (Torino), che commercializzava in modo rilevante tali prodotti a livello nazionale (e forse altre aziende che hanno memorizzato le fatture).

Ogni esercizio inteso a identificare ex-esposti ad amianto dovrebbe esplorare la disponibilità e le potenzialità di queste sorgenti. Per quanto riguarda i libri matricola, sono auspicabili normative regionali (o nazionali) che consentano il reperimento, archiviazione e conservazione dei libri matricola di aziende che utilizzavano l'amianto al fine di future ricerche, non soltanto epidemiologiche, ma anche storiche, sociologiche ecc.

Il Dipartimento di medicina del lavoro dell'Ispesl (oggi INAIL) ha prodotto qualche anno fa un censimento nominativo delle aziende appartenenti ai codici della lista del DM 8 agosto 1994 incrociando varie banche dati (Camere di Commercio, INPS, INAIL, Istat). Il censimento denominato AReA è raccolto in database suddivisi per singole Regioni alle quali sono già stati inviati da tempo. Non vi è certezza che nelle aziende indicate nella lista fosse effettivamente utilizzato amianto, ma il database rappresenta un buon punto di partenza per eventuali approfondimenti.

Dopo essere stata ottenuta, qualsiasi lista di ex-esposti ha bisogno – in particolare se deriva o se è alimentata da alcune fonti (es. libri matricola) – di verificare quali soggetti sono viventi e residenti in un'area in un dato momento (e a successivi aggiornamenti), prendendo nota dei soggetti che sono emigrati o sono deceduti. Questa operazione è facilitata dalla disponibilità delle informazioni sugli assistiti e deve essere condotta tenendo conto dei vincoli imposti dalla normativa di tutela della riservatezza (D.Lgs. 196/2003).

Si ritiene altresì utile poter giungere a un protocollo condiviso per la valutazione retrospettiva dell'esposizione in termini quantitativi, al fine di suddividere gli ex-esposti in almeno tre classi (alta, media, bassa), basandosi su comparti produttivi di appartenenza, datazione e durata dell'esposizione e/o del periodo di lavoro, area geografica e stili di vita (e in particolare abitudini al fumo). Tale suddivisione potrebbe rivelarsi utile per meglio programmare protocolli differenziati di sorveglianza sanitaria e in occasione di studi epidemiologici.

### **Gli esposti ad amianto in circostanze diverse dall'ambiente di lavoro**

Studi epidemiologici in Italia e in molti altri Paesi hanno posto in evidenza i rischi da esposizione

non lavorative ad amianto, particolarmente in tre circostanze:

- presenza di manufatti di amianto nelle abitazioni e in altri comparti dell'ambiente generale;
- contaminazione dell'ambiente domestico veicolata da parte di lavoratori dell'amianto al proprio domicilio, attraverso i capelli e gli indumenti di lavoro e conseguente esposizione dei conviventi;
- contaminazione, in modo diretto o indiretto, con amianto dell'ambiente generale dove vive la comunità, da parte di aziende dove si lavorava l'amianto (in Italia, questo evento è stato molto ben documentato in alcune realtà, come Casale Monferrato, Bari e Broni: non è precisabile la misura in cui esso si è verificato anche altrove).

È documentato come tutte e tre queste fonti di rischio, in alcune circostanze, abbiano causato mesoteliomi, mentre l'eventuale associazione di esposizioni extralavorative con i tumori polmonari (e anche con quelli laringei e ovarici) è di più difficile esplorazione, dato il confondimento causato dall'esposizione a fattori di rischio di altra natura e la minore frazione eziologica rappresentata dalle esposizioni professionali.

La creazione di registri di ex-esposti comporta la necessità di definizioni operative in merito a queste esposizioni e di una considerazione realistica dei problemi creati dalle scelte operative che ne possono derivare. Censire coloro che in qualche momento della loro vita sono venuti a contatto con manufatti di amianto è estremamente problematico. Meno problematica può essere la registrazione dei conviventi con lavoratori già esposti ad amianto. Tuttavia, se si vuole essere operativi ed evitare discriminazioni, l'esercizio deve essere basato su un preciso protocollo operativo. Infine, anche per procedere a un censimento (ove lo si ritenga opportuno) dei residenti in aree caratte-

rizzate da contaminazione con amianto dell'ambiente generale, è necessario un preciso protocollo operativo, con definizione dei limiti geografici e temporali della presenza del fattore di rischio. Sono state avanzate proposte – per esempio dalla ASL di Oristano ([http://www.oristano.cgil.it/amianto/doc\\_amianto/amianto\\_prot\\_sett2009\\_sorveglianza\\_san.pdf](http://www.oristano.cgil.it/amianto/doc_amianto/amianto_prot_sett2009_sorveglianza_san.pdf)) – che includono tra i beneficiari di monitoraggio sanitario (in quanto considerati ex-esposti ad amianto) i cittadini affetti da patologie amianto-correlate e i loro familiari. C'è da chiedersi quanto sia realistica la proposta di censire, per esempio, i parenti delle donne affette da cancro ovarico, dal momento che l'ovaio è stato valutato come sicuro organo bersaglio della cancerogenicità dell'amianto da parte dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro. Oltre alle difficoltà operative di avviare e mantenere un registro di esposti ad amianto in circostanze diverse da quelle lavorative, nella decisione se avviare o meno tale registrazione, vanno anche considerati gli aspetti psicologici dell'etichettatura come “esposto a rischio amianto” in conseguenza del fatto di essere stati residenti in un determinato sito o di avere convissuto con un lavoratore dell'amianto.

### Aspetti etici

Di fronte a qualsiasi proposta di creazione di registri nominativi di persone, compreso il caso dei registri di ex-esposti ad amianto, va verificata la conformità con la normativa sulla tutela della riservatezza e vanno definiti i vincoli degli operatori deputati alla manutenzione dei registri. Sono diversi gli argomenti da affrontare.

In primo luogo, è da definire se la nozione di progressa esposizione ad amianto – strettamente legata a rischi per la salute – debba o meno essere considerata dato sensibile.

In secondo luogo, in linea di principio, dovrebbe essere l'interessato a decidere autonomamente se gradisce l'inclusione del proprio nome in un registro di ex-esposti ad amianto. Di tale inclusione sono evidenti i benefici, ma non possono essere ignorati i rischi (come la paura di essere un "predestinato" ad avere un cancro). Il principio dell'autonomia – a rigore – comporta il rilascio di un consenso informato e una preliminare nota informativa in cui l'interessato viene reso edotto degli utilizzi (attuali e futuri) che il registro intende fare dell'informazione che lo riguarda. La registrazione degli esposti e delle esposizioni a cancerogeni – amianto compreso – nell'ambiente di lavoro è stata resa obbligatoria in Italia – e in altri Paesi europei e non europei – con il D.Lgs. 626/1994. Successivamente, è stata resa obbligatoria solo se viene superata una soglia di esposizione per l'amianto dal D.Lgs. 81/2008 (in contraddizione con il fatto che rimane l'obbligo, per tutti gli altri cancerogeni, senza livelli di soglia). Dall'obbligo previsto dalla normativa ovviamente sono esclusi gli esposti ad amianto nell'ambiente esterno a quello lavorativo. Tuttavia, le Linee guida etiche internazionali per gli studi epidemiologici raccomandano che, nel caso di studi condotti nell'ambito degli obiettivi delle autorità sanitarie, "anche quando un consenso individuale non è richiesto, si applicano i consueti criteri di minimizzazione del rischio, protezione della confidenzialità e rispetto per gli altri requisiti legali". Infine, da parte della struttura che tiene il registro devono essere resi espliciti i criteri con cui verranno gestite le richieste, da parte di terzi, di utilizzo di dati nominativi individuali (es. per studi epidemiologici).

Realisticamente, è verosimile che l'identificazione nominativa di ex-esposti ad amianto sia più facile per i lavoratori di alcuni comparti (es. ex-addetti alla produzione di cemento-amianto) rispetto ad altre categorie (es. esposti ad amianto in edilizia).

Questa discrepanza è inevitabile, ma va affrontata tenendo presente il principio di uguaglianza inteso a evitare discriminazioni tra soggetti con uguali diritti. È quindi opportuno che vengano enunciati chiari e verificabili i criteri di inclusione nei registri di ex-esposti.

### Archivi storici

La conoscenza della presenza in passato nelle singole Regioni dei comparti maggiormente a rischio amianto, individuabili soprattutto negli utilizzatori diretti della materia prima (cantieri navali di costruzione e riparazione, industria del cemento-amianto, produzione e riparazione di rotabili ferroviari, edilizia industriale e in parte minore abitativa, aziende di scoibentazione, grandi impianti chimici e petrolchimici, centrali termiche e geotermiche di produzione di energia elettrica) è di aiuto nella ricerca attiva degli ex-esposti. Risulta altresì importante fare tesoro delle informazioni presenti negli archivi dei Servizi Territoriali di Prevenzione Igiene e Sicurezza delle ASL su aziende appartenenti ai comparti tra quelli a rischio elencati nel DM dell'8 agosto 1994.

### Conclusioni

Non è il caso di ricordare in questa sede le molte contraddizioni, scorrettezze comportamentali e ingiustizie che, da molti decenni a questa parte, hanno portato a una diffusione senza precedenti nella nostra società di un veleno come l'amianto, compresa l'inconsapevole esposizione da parte di lavoratori e popolazione generale. Di conseguenza, è più che giustificata l'attesa per qualche forma di riparazione da parte di coloro che negli scorsi decenni sono stati inconsapevolmente esposti a un rischio per la loro salute e – in parte – si sono ammalati e/o sono deceduti. Soddisfare l'attesa

significa, preliminarmente, l'identificazione di questi ex-esposti, di questi malati e di questi deceduti. Il presente capitolo ha inteso mettere a fuoco i problemi metodologici sottintesi a questo esercizio, senza alcuna pretesa che un problema complesso come la definizione di ex-esposti ad amianto possa essere affrontato soltanto attraverso

l'accademica definizione di questioni di metodo (comunque imprescindibili). Soltanto da un confronto con le associazioni delle vittime dell'amianto, con le autorità sanitarie nazionali e regionali e con il mondo politico, potrà scaturire una strategia di azione alla quale potranno adeguarsi iniziative locali.

### 3. Incidenza delle patologie asbesto-correlate e previsioni nei prossimi anni

La respirazione di fibre di asbesto può determinare patologie diverse, tutte caratterizzate da un lungo intervallo di tempo tra l'inizio dell'esposizione e la comparsa della malattia, che è in genere di decenni. La patogenicità delle fibre di amianto appare modulata in modo determinante dalle loro caratteristiche fisico-chimiche. È stato dimostrato che a seconda del tipo di lavorazione e del tipo di asbesto utilizzato, possono variare le caratteristiche delle fibre aerodisperse, soprattutto nei parametri di lunghezza, diametro e rapporto lunghezza/diametro determinanti la respirabilità della fibra. Sono respirabili tutte le fibre, come generalmente quelle di asbesto, con diametro inferiore a 3,5 micron. La loro lunghezza è determinante nel condizionarne il destino intrapolmonare. Le fibre comprese tra 5 e 10 micron di lunghezza, arrivando all'interstizio e per via linfatica alle sierose, possono determinare lesioni interstiziali e pleuriche (fibrosi, ispessimenti e placche pleuriche, neoplasie); quelle di lunghezza superiore ai 10 micron, arrestandosi a livello alveolare, possono provocare lesioni alveolari (alveolite asbestosica). È stato stabilito che sono più importanti dal punto di vista patogeno le fibre con diametro inferiore a 3 micron, lunghezza superiore a 5 micron e rapporto lunghezza/diametro maggiore di 3. Alcuni risultati sperimentali hanno dimostrato la presenza di fibre

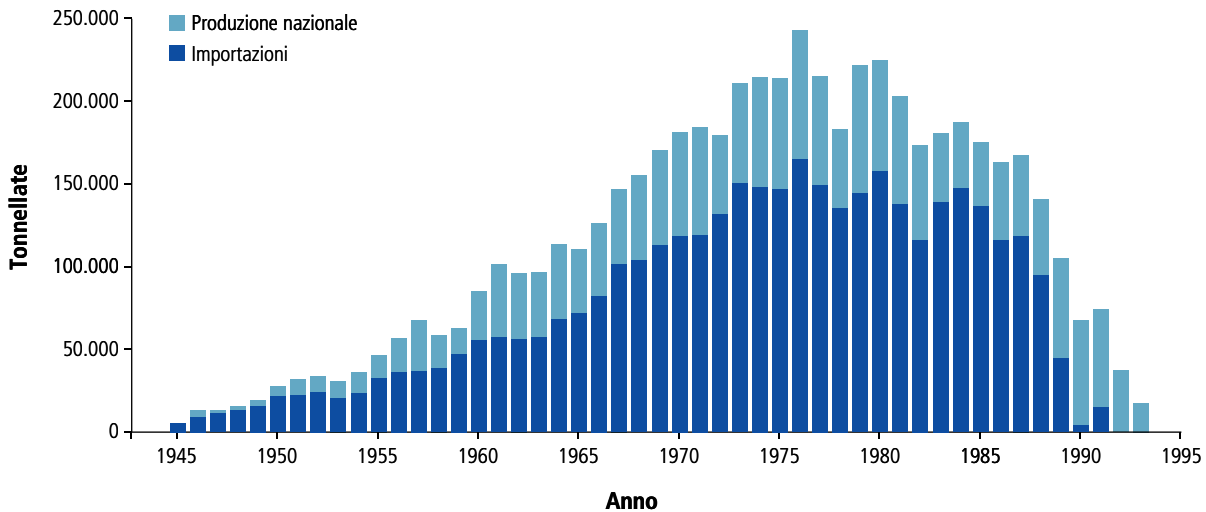
di lunghezza superiore ai 5 micron nel tessuto polmonare e pleurico di soggetti deceduti per mesotelioma, suggerendo una correlazione tra la patologia e la maggiore lunghezza delle fibre. Altri fattori determinanti nel condizionare l'attività biologica delle fibre nell'organismo umano sono la composizione chimica, la reattività di superficie e la biodurabilità delle fibre, in grado di determinarne la persistenza a livello alveolare o pleurico e di indurre i meccanismi patogenetici di fagocitosi macrofagica frustra o la formazione di granulomi.

Anche la conformazione delle fibre è rilevante: l'anfibolo, con fibre di morfologia rettilinea, ha una capacità di penetrazione più elevata, che diminuisce con il crescere del diametro, perché le fibre più sottili e aghiformi attraversano il tessuto polmonare, per effetto dei movimenti respiratori, e facilmente raggiungono la pleura. Tale capacità di penetrazione è invece molto minore nel crisotilo per la sua forma ricurva. Tra quelle trattenute nei bronchioli e negli alveoli, alcune più corte assorbite dai macrofagi vengono trasportate fino ai gangli linfatici, alla milza e ad altri tessuti. Alcune di quelle che rimangono nei bronchioli e negli alveoli (in particolare gli anfiboli) vengono ricoperte da un complesso proteine/ferro e si trasformano nei "corpuscoli dell'asbesto".

La correlazione fra occorrenza di malattie asbesto-correlate e consumi di amianto è solidissima e statisticamente significativa, con un livello di correlazione quasi lineare a livello di dati aggregati di popolazione. L'analisi della distribuzione nel tempo e nello spazio dei consumi di amianto è quindi di grande rilevanza per l'analisi epidemiologica. La produzione complessiva di amianto nel mondo fra il 1900 e il 2000 è stata di circa 173 milioni di tonnellate e più dell'80% di tale produzione riguarda il periodo a partire dal 1960. L'incremento nei livelli di produzione mondiale è costante dal secondo dopoguerra alla metà degli anni Settanta, periodo in cui raggiunge il culmine con più di 4,5 milioni di tonnellate/anno prodotte. L'Italia è l'unico Paese dell'Unione Europea, insieme alla Grecia, nel quale sono state attive miniere di amianto e non è quindi solo un Paese importatore, ma anche produttore. Dal dopoguerra al bando del 1992 in Italia sono state prodotte 3.748.550 tonnellate di amianto grezzo. L'Italia è stata sino alla fine degli anni Ottanta il secondo maggiore produttore europeo di amianto in fibra dopo l'Unione Sovietica e il maggiore della Comunità Europea. La produzione italiana proviene in maniera quasi esclusiva (se si eccettuano quantità modeste dai giacimenti della Val Malenco) dalla miniera di crisotilo di Balangero (venti km a nord di Torino), il più importante giacimento come dimensioni e come impianti dell'Europa Occidentale. La miniera è stata attiva dagli anni Venti fino a tutto il 1989; su un'area di parecchie decine di ettari le operazioni che si svolgevano possono essere descritte sinteticamente in questa sequenza: perforazione, escavazione, prima e seconda frantumazione, frantumazione secondaria, essiccazione, ciclonatura, selezione e insaccamento. Gli utilizzi dell'amianto prodotto a Balangero hanno riguardato principalmente l'industria del cemento-amianto, della produzione di materiali da attrito e

di altri manufatti. La fibra qui prodotta per le caratteristiche mineralogiche del sito ha una lunghezza piuttosto scarsa e quindi non molto adatta a essere impiegata nelle produzioni tessili. Per queste ultime, e soprattutto per la produzione di manufatti e l'utilizzo dell'amianto nella coibentazione a spruzzo, venivano impiegate fibre di importazione. L'andamento della produzione nazionale è stato esponenziale fino alla metà degli anni Settanta e ha raggiunto il suo picco nel 1976 con 164.788 tonnellate prodotte. Fino al 1987 la produzione si è mantenuta superiore alle 100.000 tonnellate/anno, per poi decrescere rapidamente e azzerarsi a partire dal 1992 (*Figura 3.1*). Le importazioni hanno subito un andamento simile anche se meno regolare. In particolare, il picco nelle importazioni di amianto grezzo è raggiunto nel 1976 e nel 1979 con poco più di 77.000 tonnellate. Rilevante è come nel triennio 1989-1991, in prossimità quindi del bando, le importazioni italiane di amianto grezzo siano ancora estremamente consistenti (pari a circa 60.000 tonnellate annue) e superiori alle quantità prodotte. Le esportazioni di amianto grezzo sono consistenti a partire dal 1965 con circa 25.000 tonnellate e raggiungono il picco di 80.000 tonnellate annue nel biennio 1975-1976. Fino al 1988 si mantengono intorno alle 50.000 tonnellate, per poi decrescere molto rapidamente.

L'amianto grezzo prodotto nel territorio nazionale o importato è stato utilizzato in un ampio spettro di attività industriali sfruttando le notevoli proprietà di resistenza al calore e di isolante e coibente del materiale (e anche il costo contenuto). In particolare, per la storia industriale del nostro Paese, l'amianto è stato utilizzato nell'industria di produzione di manufatti in cemento-amianto, nella cantieristica navale, nell'edilizia residenziale e dei luoghi di lavoro e in numerosi ambiti di attività, specie dove venivano raggiunte alte temperature nei processi produttivi. Per queste ragioni, in Italia



**Figura 3.1** Produzione nazionale e importazioni di amianto in fibra. Istogramma a barre sovrapposte. Italia, anni: 1946-1992 (modificata graficamente da Marinaccio et al. Registro Nazionale dei Mesoteliomi. Il Rapporto, 2006).

il numero di lavoratori esposti è molto rilevante. L'esposizione ad amianto può avvenire anche in ambito non lavorativo, come ampiamente dimostrato e recentemente ricordato dall'*International Agency for Research on Cancer* (IARC). È stato studiato il rischio di mesotelioma in conseguenza dell'esposizione ambientale sia antropica (per la residenza nei pressi di siti con importanti sorgenti di esposizione), sia di origine naturale per la presenza sul territorio di affioramenti di rocce con presenza di amianto o di minerali asbestiformi. Nella casistica del Registro Nazionale Mesoteliomi, circa l'8-11% dei casi per i quali sono state ricostruite le modalità di esposizione è risultato esposto per motivi ambientali (la residenza) o per motivi familiari (la convivenza con familiari professionalmente esposti). Nelle donne la percentuale di casi con esposizione non occupazionale supera il 20%. Con l'espressione "esposizione familiare" ci si riferisce, tra l'altro, alle mogli dei lavoratori esposti ad amianto, venute a loro volta a contatto con le polveri per via indiretta. Come per tutti gli agenti cancerogeni non esiste una "soglia" di sicurezza al

di sotto della quale il rischio sia nullo. "L'esposizione a qualunque tipo di fibra e a qualunque grado di concentrazione in aria va pertanto evitata" (Organizzazione Mondiale della Sanità, 1986).

### Asbestosi

È una pneumopatia fibrotica interstiziale cronica diffusa che colpisce entrambi i polmoni in maniera simmetrica; l'insorgenza di tale patologia viene ricondotta a un'esposizione prolungata e intensa; c'è una chiara relazione dose-risposta tra l'esposizione all'asbesto e il rischio di sviluppare asbestosi, in ragione della differente concentrazione di fibre cui i lavoratori sono esposti. In Italia, a partire dal 1992, vige il divieto per l'impiego lavorativo di asbesto (Legge 257/1992). Pertanto, sulla base della ben documentata relazione dose-risposta esistente tra esposizione ad asbesto e insorgenza di asbestosi e tenuto conto del tempo di latenza che intercorre tra l'esposizione alle fibre e la manifestazione della patologia, si può prevedere, per il prossimo futuro, un decremento dei casi di asbestosi.



Tuttavia, l'analisi dell'andamento temporale del fenomeno asbestosi in Italia è piuttosto complesso in considerazione della mancanza di un sistema di sorveglianza epidemiologica specifico per la patologia. I soli dati cui è possibile fare riferimento, infatti, sono quelli relativi ai casi denunciati e indennizzati dall'INAIL e ai dati di mortalità per asbestosi. L'andamento delle denunce di asbestosi nel periodo compreso tra il 2000 e il 2009 ha presentato un andamento sostanzialmente costante con circa 600 denunce l'anno. I casi indennizzati di asbestosi sono passati da circa 210 casi mediamente nel periodo 1995-1999 a circa 350 nel 2000, a 580 nel 2009, mentre i casi di decesso per asbestosi si sono assestati dal 2000 a oggi costantemente intorno ai 20-30 casi/anno. Tuttavia, l'impiego delle informazioni relative ai casi indennizzati e di mortalità finalizzato all'analisi epidemiologica del fenomeno asbestosi presenta una serie di limitazioni. Tra queste le modalità di classificazione dei casi di morte per asbestosi e il possibile intervento di cause concorrenti e il bias di impiego di dati previdenziali per analisi epidemiologiche.

### **Pleuropatie asbesto-correlate**

Le pleuropatie asbesto-correlate includono: placche pleuriche, ispessimento pleurico diffuso, versamenti pleurici benigni e atelettasie rotonde.

#### **Placche pleuriche**

Per molti anni le placche pleuriche sono state considerate un semplice indicatore di esposizione ad asbesto, senza implicazioni per la funzionalità respiratoria. Tuttavia, diversi studi dimostrano che la presenza di placche pleuriche può essere associata ad alterazioni della funzionalità respiratoria di tipo restrittivo e a una ridotta capacità di dif-

usione alveolo-capillare, anche in assenza di segni radiologici di fibrosi interstiziale. Studi condotti su larga scala hanno dimostrato una riduzione di circa il 5% della capacità vitale forzata (CVF) in soggetti con placche pleuriche, in assenza di diagnosi radiologica di interstiziopatia.

Generalmente vi è un periodo di latenza piuttosto lungo tra inizio dell'esposizione e la comparsa delle placche, che può essere anche di 10 anni.

La correlazione tra placche pleuriche e il tempo trascorso dalla prima esposizione ad asbesto (relazione tempo-risposta) è ben documentata in letteratura; l'esistenza di una correlazione tra livelli di esposizione e insorgenza di placche pleuriche ha costituito un argomento dibattuto, data la difficoltà di definire una precisa relazione dose-risposta. Un recente studio ha dimostrato che sia il tempo trascorso dalla prima esposizione sia la dose, espressa come indice di esposizione cumulativa o livello di esposizione, sono indipendentemente e significativamente associati con la presenza di placche pleuriche. Tali risultati sono in linea con quelli precedentemente riportati da Boffetta nel 1998. È stato dimostrato che la presenza di placche pleuriche è un chiaro marcatore di progressiva esposizione ad amianto, ma non vi è una correlazione in senso evolutivo tra placche pleuriche e patologia neoplastica.

#### **Ispessimento pleurico diffuso**

L'ispessimento pleurico diffuso interessa la pleura viscerale (con oblitterazione del seno costo-frenico), ma può determinare anche aderenze tra i due foglietti pleurici. Può avere localizzazione bilaterale o monolaterale e può andare incontro a fenomeni di calcificazione. Confrontando i vari studi disponibili risulta una prevalenza tra gli esposti ad amianto compresa tra il 2% e il 7%, con un rapporto tra placche e ispessimenti circa di 6 a 1.



### Versamenti pleurici benigni (pleuriti benigne da asbesto)

Si tratta di pleuriti essudative apparentemente idiopatiche, spesso con versamento ematico, che coinvolgono i foglietti viscerale e parietale della pleura. I versamenti pleurici benigni possono comparire negli esposti generalmente dopo non meno di 10 anni di esposizione e spesso rimangono l'unica manifestazione per un altro decennio. Normalmente sono di modesta entità e si risolvono spontaneamente nel giro di qualche mese. Talvolta, invece, si presentano con quadri più acuti (febbre, dolore toracico, leucocitosi) che evolvono verso l'ispessimento pleurico diffuso e l'obliterazione del seno costo-frenico.

### Tumore polmonare

Secondo l'*International Labour Organization* (ILO) ogni anno i tumori asbesto-correlati causano oltre 100.000 decessi: 70.000 carcinomi polmonari e 44.000 mesoteliomi pleurici. È ormai noto che l'eziologia del cancro del polmone è complessa e multifattoriale, coinvolgendo fattori genetici, ambientali e occupazionali che interagiscono tra di loro in maniera additiva e sinergica. Diversi studi epidemiologici dimostrano che l'esposizione ad asbesto è associata a un aumentato rischio di carcinoma polmonare. L'entità dell'associazione e la frazione di rischio attribuibile sono state studiate in numerose coorti di lavoratori esposti, ma pochi studi hanno valutato tale associazione nella popolazione generale.

In Italia sono disponibili due lavori su base di popolazione che, con lo stesso disegno metodologico, hanno utilizzato, rispettivamente per il Piemonte e per l'Italia, la distribuzione dei tassi di tumore della pleura per Comune come proxy dell'esposizione ad amianto. Con questo strumento e nel-

l'ambito di un disegno dello studio di analisi ecologica multivariata, è stato stimato che circa il 3-4% dei tumori polmonari era attribuibile ad asbesto. Altri studi epidemiologici hanno valutato il rapporto fra casi di mesotelioma (MM) e casi di tumore polmonare indotto da asbesto (*asbestos-related lung cancer*, ARLC). Un lavoro condotto su una popolazione scozzese ha stimato che il 5,7% dei casi di tumore polmonare diagnosticati tra il 1975 e il 1984 nella Scozia occidentale era asbesto-correlato, evidenziando un rapporto ARLC/MM pari a 2:1. Una percentuale significativamente più elevata, pari al 19%, è stata riportata in uno studio finlandese che ha preso in considerazione una popolazione di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per carcinoma polmonare tra il 1988 e il 1993. Il rapporto ARLC/MM in tale studio risultava di circa 5:1. Un lavoro più recente ha invece stimato il numero di ARLC registrati in Gran Bretagna nel ventennio 1980-2000 (con esclusione dell'anno 1991), in diversi gruppi occupazionali, complessivamente rappresentativi di tutta la popolazione lavorativa britannica. Tale analisi ha evidenziato che il 2-3% dei decessi per carcinoma polmonare era riconducibile a una progressiva esposizione ad asbesto, con un rapporto ARLC/MM pari a 0,7. Sono in linea con tali dati anche i risultati di uno studio epidemiologico francese che ha stimato una percentuale pari al 5,4% per il tumore polmonare da esposizione professionale ad asbesto. Il rapporto ARLC/MM risultava pari a 2,2, ovvero a 2 casi di tumore polmonare per ogni caso di mesotelioma, la cui percentuale attribuibile ad asbesto è stata stimata oltre l'80%. Nel 2006, Eurogip, un organismo creato nel 1991 dalla divisione "Infortuni sul lavoro-malattie occupazionali" del sistema francese di previdenza sociale per approfondire i profili assicurativi e di prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie occupazionali a livello europeo, ha pubbli-

cato un rapporto su “Le malattie professionali legate all’amianto in Europa: riconoscimento, cifre, dispositivi specifici”. In tale rapporto era indicato il numero di casi di tumore polmonare asbesto-correlati ammessi alla tutela assicurativa in diversi Paesi europei e la loro serie storica, relativamente al periodo 1980-2003. Da tali dati emerge che il numero di casi di tumore polmonare riconosciuti in Italia è inferiore a quello di Paesi con numero di esposti e consumi di amianto analoghi. Nel 2003, infatti, i casi riconosciuti in Italia sono stati 189, a fronte di 1018 casi riconosciuti in Francia e 739 in Germania.

Sebbene non vi sia da parte di tutti gli autori concordanza sull’esistenza di un chiaro gradiente di pericolosità fra i vari tipi di amianto per quanto riguarda il tumore polmonare, le conclusioni emergenti dagli studi più rappresentativi sembrano attribuire ai due anfiboli, crocidolite e amosite, un livello di rischio relativo per tumore polmonare maggiore rispetto al crisotilo.

Accanto al tipo di fibra vi sono indicazioni che sottolineano il ruolo delle caratteristiche dimensionali delle fibre stesse, messo in evidenza dal rischio più elevato riscontrato in alcuni settori manifatturieri quali il tessile dell’amianto, in cui la fibra va incontro, durante la preparazione, a processi di separazione longitudinale che danno origine a fibre di minore diametro rispetto, per esempio, al settore minerario, in cui la fibra tende a mantenere l’integrità originaria. L’entità dell’esposizione risulta, tuttavia, il fattore principale per l’insorgenza di tumore polmonare. Si stima, infatti, che il rischio di sviluppare il cancro polmonare sia correlato linearmente all’esposizione cumulativa all’asbesto, con un aumento pari all’1% per ogni fibra per millilitro per anno. Tuttavia, non è stato possibile definire se esista un valore soglia al di sotto del quale l’effetto cancerogeno non si realizza. La dose cumulativa di 25 fibre/ml/anno o un’anamnesi lavorativa equi-

valente permette di concludere che il rischio relativo di carcinoma polmonare nei lavoratori esposti, rispetto ai non esposti, è  $\geq 2$ .

I casi di tumore polmonare attribuibili all’esposizione ad asbesto si manifestano generalmente dopo un intervallo di almeno 15 anni dall’inizio dell’esposizione, ma il periodo di latenza presenta un’ampia variabilità. Gli studi retrospettivi che hanno consentito lunghi periodi di osservazione mostrano un aumento progressivo del rischio relativo al 30°-35° anno di osservazione e una riduzione nel periodo successivo; fatto, quest’ultimo, attribuibile in parte all’inattivazione parziale del residuo di fibre nel polmone (specie per il crisotilo) e in parte al possibile decesso dei forti fumatori e dei soggetti più esposti.

È ampiamente dimostrato l’effetto sinergico del fumo di sigaretta e dell’esposizione all’asbesto sull’incidenza del tumore polmonare nelle popolazioni esposte. Da numerose indagini epidemiologiche è emerso che il rischio di tumore polmonare (11/100.000 persone/anno nella popolazione generale) è aumentato di 5 volte nei lavoratori dell’asbesto non fumatori, rispetto ai non esposti non fumatori, mentre negli esposti fumatori il rischio è addirittura 50 volte superiore.

L’insorgenza di tumore polmonare può avvenire in soggetti asbestosici (che quindi sono stati intensamente esposti ad amianto), tuttavia la comparsa di tale patologia avviene anche in assenza di segni radiologici di asbestosi. Pertanto, la presenza di asbestosi non è un requisito indispensabile per il tumore polmonare asbesto-correlato e, secondo i criteri diagnostici di Helsinki, non è necessario il riscontro radiologico o bioptico di asbestosi per attribuire all’asbesto un ruolo causale nell’insorgenza del tumore polmonare.

Un altro argomento attualmente molto dibattuto riguarda l’eventuale persistenza, a 20 anni dalla messa al bando dell’amianto, di un eccesso di ri-

schio di cancro polmonare negli ex-esposti. Sulla base dei dati epidemiologici e scientifici disponibili, non si può affermare che, a oggi, vi sia stato un esaurimento del potenziale cancerogeno dell'asbesto per il polmone, sia per le incomplete conoscenze sulla biologia della cancerogenesi polmonare da asbesto, sia per la possibile persistenza dell'esposizione ad asbesto, dopo il 1992, in diversi settori produttivi. Tuttavia è lecito supporre, soprattutto in relazione ai tempi di latenza della malattia, che il decremento dei tassi per tumore polmonare correlato ad amianto avvenga anteriormente rispetto a quanto stimato per il mesotelioma.

## Mesotelioma

Il mesotelioma è un tumore delle sierose. Questo tumore insorge più frequentemente a livello pleurico – mesotelioma della pleura –, ma può manifestarsi in altre sedi in cui è presente tessuto mesoteliale: in particolare peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo.

### Mesotelioma pleurico

I mesoteliomi pleurici sono per la maggior parte dei casi associati all'esposizione all'asbesto. Il periodo di latenza è particolarmente lungo (anche oltre i 40 anni) ed esposizioni relativamente brevi, di 1-2 anni o meno, possono essere associate all'insorgenza di mesoteliomi. Il rischio di questo tipo di tumore è massimo intorno ai 40 anni dopo la prima esposizione. In fase precoce il tumore si manifesta come noduli generalmente multipli, di piccole dimensioni sulla pleura parietale o viscerale, che evolvono verso la coesione a formare delle ampie masse tumorali. È ormai documentato un aumento del rischio di mesotelioma anche in conseguenza di esposizione ad amianto di tipo ambientale, domestica e familiare.

Sebbene alcune caratteristiche della relazione dose-risposta siano tuttora imperfettamente note, non vi sono, tuttavia, dubbi sull'esistenza di una proporzionalità tra dose cumulativa e occorrenza di mesotelioma. Tale relazione è stata supportata da rassegne della letteratura scientifica e da revisioni sistematiche e metanalisi. L'aumento dell'incidenza di mesotelioma dovuto a un periodo di esposizione ad asbesto è proporzionale all'ammontare di tale esposizione e a una potenza del tempo trascorso da quando l'esposizione è avvenuta. L'incidenza cresce con la terza/quarta potenza del tempo dalla prima esposizione. Il tempo trascorso dall'esposizione assegna dunque un peso maggiore alle esposizioni più remote, a parità di altre condizioni. A tale riguardo, Berry et al., in un recente studio di follow-up effettuato su una popolazione di soggetti esposti ad asbesto in una miniera dell'Australia Occidentale, hanno dimostrato come l'incidenza di mesoteliomi, pleurici e peritoneali, presentasse una correlazione positiva con il tempo trascorso dalla prima esposizione, raggiungendo un plateau dopo 40-50 anni e con l'entità dell'esposizione complessiva all'asbesto. L'aumento dell'incidenza e l'accelerazione del tempo all'evento sono fenomeni inestricabilmente connessi. In ambito strettamente scientifico, dopo il contributo metodologico di Berry nel 2007 la discussione in merito appare definita. È importante ricordare che c'è accordo nella comunità scientifica sulla circostanza che non sia possibile fissare un livello soglia al di sotto del quale non vi sia rischio di mesotelioma.

### Mesotelioma maligno extrapleurico

Tra le localizzazioni extrapleuriche, la sede più diffusa del mesotelioma maligno è quella peritoneale. L'associazione tra l'esposizione all'asbesto e il mesotelioma del peritoneo è stata ampiamente dimostrata, con un rischio maggiore in seguito a

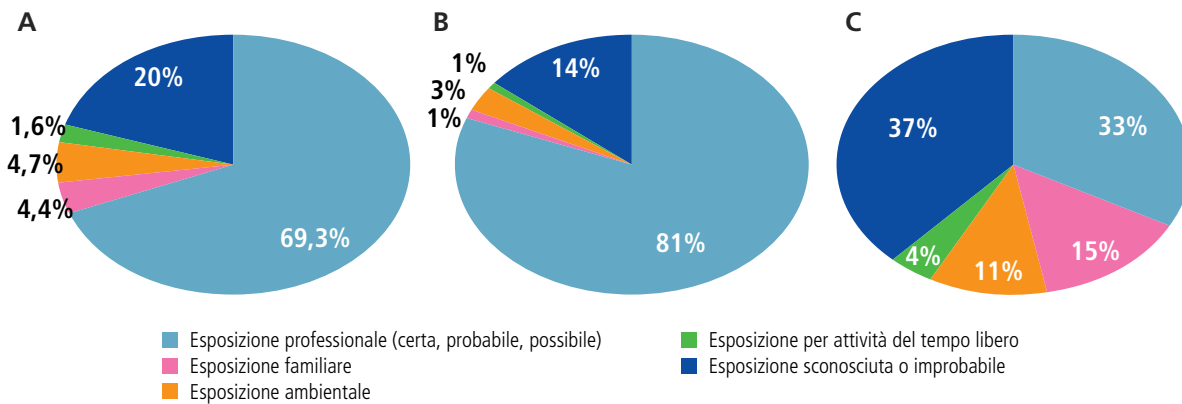
esposizione a crocidolite rispetto alle fibre di crisotilo. Tale rischio è risultato positivamente correlato all'entità e alla durata dell'esposizione. Il meccanismo alla base dell'insorgenza dei mesoteliomi peritoneali è ascrivibile a stress ossidativo.

### **Incidenza del mesotelioma maligno in Italia: i dati del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)**

In Italia, che è stata dal secondo dopoguerra al bando dell'amianto del 1992 uno dei maggiori produttori e utilizzatori di amianto in un amplissimo spettro di attività industriali e manifatturiere, è attivo un articolato sistema di registrazione dei casi incidenti di mesotelioma. Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 10 dicembre 2002, n. 308, ha stabilito il regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto-correlati ai sensi dell'art. 36, comma 3 del D.Lgs. 277 del 1991. Con questo provvedimento è stato completato il quadro normativo per la sorveglianza epidemiologica dei casi di mesotelioma nel nostro Paese definito dal D.Lgs. 277 del 1991. Le caratteristiche metodologiche e la copertura territoriale della rilevazione sono descritte in dettaglio nelle Linee guida e nei Rapporti del ReNaM. L'archivio del Registro Nazionale comprende a dicembre del 2011 informazioni relative a 15.845 casi di mesotelioma maligno della pleura, del peritoneo, del pericardio e della tunica vaginale del testicolo diagnosticati dal 1993 al 2008. Il 93% dei casi di mesotelioma registrati risulta a carico della pleura; sono presenti, inoltre, 1017 casi peritoneali (6,4%), 41 e 51 casi a carico, rispettivamente, del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. Tale distribuzione per sede anatomica di insorgenza della malattia risulta stabile nel tempo (nei 16 anni considerati) e nello spazio (le Regioni del circuito ReNaM).

Il tasso standardizzato (casi  $\times$  100.000 residenti) per mesotelioma maligno della pleura (certo, probabile o possibile secondo le Linee guida del ReNaM) per i casi diagnosticati nel 2008 risulta pari a 3,55 negli uomini e a 1,35 nelle donne (2,94 e 1,06 se si considerano i soli casi di mesotelioma pleurico "certo"). Tali valori risultano leggermente superiori a quanto rilevato nei 2 anni precedenti negli uomini (3,22 e 3,47, rispettivamente, nel 2006 e 2007) e sostanzialmente costanti nelle donne (1,38 e 1,24). L'analisi di trend è resa complessa sui dati di incidenza a causa della non omogenea copertura territoriale nel corso del tempo della rilevazione. I dati disponibili consentono di ritenere in corso una riduzione del ritmo di crescita della malattia e un prevedibile decremento del fenomeno a partire dai prossimi anni.

L'età media alla diagnosi è di 69,2 anni senza differenze apprezzabili per genere (70,1 anni nelle donne e 68,8 negli uomini). Il 35,3% dei soggetti ammalati ha un'età compresa tra 65 e 74 anni e la mediana è di 70 anni. Fino a 45 anni la malattia è rarissima (solo il 2,3% del totale dei casi registrati). La percentuale di casi con un'età alla diagnosi inferiore a 55 anni è pari al 9,4% del totale. Il rapporto di genere (M/F) è pari a 2,5. Il 71,6% dei 15.845 casi archiviati è di sesso maschile. La percentuale di donne passa dal 27,6% per i mesoteliomi pleurici al 34,1% e 41,1%, rispettivamente, per i casi del pericardio e del peritoneo, con una differenza significativa malgrado la limitata consistenza della casistica per i mesoteliomi pericardici. Le modalità di esposizione sono state approfondite per 12.065 casi (76%), mentre sono in corso di definizione (oppure le modalità di esposizione non possono più essere indagate per condizioni oggettive) per 3780 casi (24%). Nell'insieme dei casi con esposizione definita, il 69,3% presenta un'esposizione professionale (certa, probabile, possibile), il 4,4% familiare, il



**Figura 3.2** Distribuzione dei casi di mesotelioma pleurico archiviati dal Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) per modalità di esposizione ad amianto. A) Totale (N = 6603); B) Uomini (N = 4957); C) Donne (N = 1646). Italia, 1993-2004 (da Marinaccio A et al. Int J Cancer 2012).

4,7% ambientale, l'1,6% per un'attività extralavorativa di svago o hobby (Figura 3.2). Per il 20% dei casi l'esposizione è improbabile o ignota. L'anno di inizio dell'esposizione è compreso fra il 1945 e il 1969 per la metà dei casi per i quali è disponibile (8157 soggetti ammalati). L'esposizione ad amianto è iniziata nel decennio fra il 1950 e il 1959 per il 30,4% dei casi, nel decennio successivo per il 28,1%, mentre solo il 13,9% dei casi ha subito l'esposizione a partire dagli anni Settanta. La latenza è stata misurata per gli 8157 casi per i quali è disponibile l'anno di inizio esposizione come differenza fra questa data e l'anno di incidenza. La mediana della latenza è di 46 anni (range 4-86 anni) con una deviazione standard di 12 anni e una distribuzione normale intorno al valore medio. Questo valore tende con regolarità ad aumentare nella finestra di osservazione, passando da 42 anni nel 1993 a 48 nel 2008, soprattutto a causa dell'invecchiamento delle coorti degli esposti. Le analisi epidemiologiche e il dettaglio delle attività economiche e delle mansioni coinvolte nell'esposizione ad amianto sono disponibili nel IV Rapporto del Registro Nazionale Mesoteliomi in corso di stampa. Oltre alle analisi descrittive già riportate

nei precedenti 3 Rapporti del ReNaM, specifici approfondimenti di ricerca sui temi delle previsioni dei decessi per mesotelioma per i prossimi anni, delle misure di latenza, dei determinanti della sopravvivenza, delle caratteristiche della malattia quando a carico di sedi anatomiche extrapleuriche, dei casi con esposizione ambientale e dei settori industriali coinvolti nell'esposizione sono stati pubblicati nella letteratura scientifica internazionale.

### Patologie extrapolmonari da asbesto

Gli effetti avversi dell'esposizione ad asbesto sull'apparato respiratorio sono stati ampiamente dimostrati, meno definiti sono invece i potenziali effetti sui sistemi extrapolmonari. Una possibile correlazione è stata evidenziata tra l'esposizione ad asbesto e le patologie autoimmunitarie. Gli effetti sull'apparato gastrointestinale sono prevalentemente riconducibili all'insorgenza di tumore dello stomaco. Per quanto riguarda l'apparato riproduttivo, una possibile correlazione è stata documentata con il tumore ovarico; la IARC definisce come "sufficiente" l'evidenza di insorgenza di cancro della laringe e dell'ovaio in seguito ad

esposizione ad asbesto e “limitata” quella per tumore della faringe, stomaco e colon-retto.

### **Esposizione ad asbesto e patologie autoimmunitarie**

L'esposizione ad asbesto non è stata chiaramente associata all'insorgenza di patologie autoimmunitarie o del connettivo come il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica o l'artrite reumatoide. Solamente un limitato numero di lavori ha infatti dimostrato una possibile correlazione tra l'esposizione all'asbesto e l'artrite reumatoide, il lupus o la sclerosi sistemica. Una più forte associazione è stata dimostrata tra l'esposizione ad asbesto e la periaortite e la fibrosi retroperitoneale. Tuttavia, la presenza di autoanticorpi è stata dimostrata anche in assenza di una franca manifestazione patologica, suggerendo la possibile attivazione di meccanismi autoimmunitari. Tale attivazione è confermata dalle alterazioni di specifici parametri umorali come gli anticorpi antinucleo (ANA), il fattore reumatoide (FR) e il generale incremento dei livelli sierici di immunoglobuline (Ig) di tipo G e A. La presenza di ANA risultava associata anche a una più severa e rapida progressione della patologia polmonare indotta dall'esposizione ad asbesto.

### **Effetti dell'asbesto sull'apparato gastrointestinale**

Il possibile effetto dell'esposizione all'asbesto sull'apparato gastrointestinale sembra essere dipendente da una serie di fattori tra cui la via, la tipologia e la durata dell'esposizione. L'esposizione mediante l'acqua potabile contaminata da fibre di crisotilo derivanti dalle tubazioni risulta essere la più ovvia via di esposizione all'asbesto per l'apparato gastrointestinale. Tuttavia, un'incidentale

esposizione per via orale sul posto di lavoro e una possibile traslocazione delle fibre penetrate nell'organismo per via inalatoria non possono essere escluse. Il tumore dello stomaco sembra essere la più frequente patologia del tratto gastrointestinale correlata all'esposizione all'asbesto e un incrementato rischio di tumore del colon e dell'esofago è stato riportato in seguito all'esposizione ad asbesto. Allo stato attuale non sono possibili conclusioni certe relative a tale correlazione, che necessita pertanto di ulteriori approfondimenti.

### **Effetti dell'asbesto sull'apparato riproduttivo**

Gli effetti dell'asbesto sull'apparato riproduttivo sono stati solo parzialmente compresi e includono il tumore dell'ovaio, il possibile incremento della mortalità fetale e la comparsa di mesotelioma nell'infanzia. Studi italiani hanno confermato un incremento dei casi di tumore ovarico in donne italiane indennizzate per asbestosi e impiegate nel settore tessile dell'asbesto e nella produzione di manufatti in cemento-amianto. Fibre di asbesto sono state riscontrate nel tessuto ovarico di donne esposte ad asbesto. Tuttavia, molti degli studi condotti sul tumore dell'ovaio non hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa con l'esposizione all'asbesto e la diagnosi differenziale con il mesotelioma peritoneale diffuso spesso è risultata molto complessa. Inoltre, dati relativi agli effetti dell'asbesto sull'apparato riproduttivo sono limitati dal fatto che la maggior parte degli studi è stata condotta su popolazione di sesso maschile. La IARC ha recentemente classificato l'asbesto come cancerogeno per l'ovaio.

### **Effetti dell'asbesto su faringe e laringe**

Una relazione positiva è stata riscontrata tra l'esposizione ad asbesto e tumore della faringe sulla base



dei risultati di una serie di studi di coorte condotti su popolazioni esposte professionalmente all'amianto. Un'evidenza di sufficiente relazione causale è stata invece documentata tra esposizione ad asbesto e tumore della laringe sulla base sia di studi di coorte occupazionali sia di studi caso-controllo. Tale conclusione è stata inoltre confermata da una metanalisi condotta su 29 studi di coorte e 15 studi caso-controllo sulla relazione tra l'esposizione all'asbesto e cancro laringeo. Per quanto riguarda il tumore della laringe, il rapporto Eurogip (2006) ha documentato il riconoscimento di 237 casi in Germania (dal 1997 al 2002), 15 in Danimarca (dal 1991 al 2003) e 11 casi in Francia (dal 1994 al 2002).

### Previsioni nei prossimi anni per le patologie asbesto-correlate

Da un punto di vista di sanità pubblica vi è interesse a prevedere l'evoluzione dell'epidemia di mesotelioma maligno in seguito alla progressiva adozione nei Paesi occidentali di misure di contenimento dell'esposizione ad amianto o di vero e proprio bando. Negli Stati Uniti e in Svezia, dove i consumi di amianto sono diminuiti più precocemente, si assiste già a una diminuzione dei tassi di mortalità e di incidenza. In Paesi come Olanda o Gran Bretagna, invece, la frequenza di mesotelioma è ancora in crescita, pur con un possibile rallentamento. Laddove i consumi sono cresciuti, come nei Paesi in via di sviluppo, le limitate statistiche disponibili suggeriscono che l'epidemia sia attualmente al suo esordio. Le prime proiezioni pubblicate per l'Italia riguardavano la mortalità per tumori maligni della pleura fra gli uomini. È stato previsto un picco di circa 1000 decessi l'anno tra il 2010 e il 2020, seguito da un declino relativamente rapido. In un successivo lavoro, queste previsioni sono state confrontate con la mortalità osservata dal

1990 al 1999, che risultava inferiore alla previsione, con differenze più ampie per il periodo 1995-1999 e per la classe d'età 40-54 anni. Un gruppo di lavoro del ReNaM ha confrontato i risultati di due diversi modelli di previsione della futura mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli uomini. I dati di mortalità 1970-1999 sono stati analizzati applicando un modello età-periodo-coorte e prevedendo un picco di circa 800 decessi l'anno dal 2015 al 2019, seguito da un declino relativamente rapido. Il secondo modello, del tutto differente, era basato sul consumo di asbesto pro-capite, definito dal bilancio tra produzione, importazione ed esportazione annuali prevedendo un picco di poco più di 800 decessi/anno dal 2012 al 2025, seguito da un rapido declino. È da notare che il declino del consumo di amianto in Italia è avvenuto in ritardo rispetto ad altri Paesi occidentali e questo spiega direttamente le previsioni del secondo modello. Dati di incidenza forniti dalla rete europea dei registri tumori sono stati utilizzati per calcolare la variazione annuale media dei tassi di incidenza per Paese negli uomini. La variazione annuale media nel periodo 1988-1997 nelle aree servite dal pool dei registri tumori italiani è risultata del 3,2% l'anno, mentre nelle altre popolazioni europee era compresa tra 0,2% e 6,5%. La variazione annuale media era inversamente proporzionale all'anno di adozione di misure di bando all'uso dell'amianto nei diversi Paesi.

Nella lettura di questi risultati occorre ricordare due importanti limiti: le stime sono medie nazionali e non considerano specificamente gruppi di popolazione in aree caratterizzate da particolari condizioni di esposizione; le stime per l'Italia sono limitate ai dati di mortalità negli uomini e ai casi a localizzazione pleurica. Le stime convergono verso un picco di occorrenza che è stato raggiunto, o sta per esserlo, e un declino marcato a partire dal 2015-2020.





## 4. Il problema dello smaltimento

### Il rifiuto contenente amianto: rischio smaltimento

Per molto tempo il rischio di esposizione alle fibre di amianto è stato correlato esclusivamente ai lavoratori del settore, mentre solo negli ultimi anni dello scorso secolo l'interesse si è concentrato anche sulle esposizioni non professionali, ovvero sulla possibilità che l'amianto rappresenti un contaminante ambientale *outdoor* e *indoor*, risultando un importante problema di Sanità Pubblica, con l'ovvia conseguenza di un impatto sulla salute dell'intera collettività esposta. L'emanazione nel nostro Paese di norme che vietano l'estrazione, l'importazione, l'esportazione, la commercializzazione e la produzione di amianto, ha avuto lo scopo di gestire il potenziale pericolo derivato dalla presenza di amianto in ambiente, sia naturale sia in ambienti di vita e di lavoro, attraverso la produzione di innumerevoli manufatti da parte dell'uomo. L'applicazione di tali divieti sull'utilizzo delle fibre di amianto aveva e ha, quindi, quale fine certamente non secondario non solo quello di tendere a eliminare o, quantomeno, di concorrere attivamente alla riduzione della presenza ambientale di contaminazione da amianto, quanto quello di tendere a circoscrivere il rischio ai soli operatori addetti allo smaltimento dei prodotti contenenti amianto,

o agli addetti alla bonifica dei siti contaminati, che possono risultare potenzialmente esposti, riducendo sensibilmente o eliminando il rischio potenziale di esposizione per la popolazione. L'applicazione reale e concreta della vigente legislazione, introdotta a partire dal 1992, e di disciplinari tecnici sull'amianto, sino a oggi emanati anche sotto forma di atti amministrativi, potrebbe contribuire in modo sostanziale alla realizzazione di una politica sanitaria e ambientale, sempre più volta con impegno e coerenza a conseguire efficaci obiettivi di salute e tutela sanitaria e orientata a promuovere uno sviluppo ecosostenibile. In considerazione di ciò, al contrario di quanto si era osservato nel secolo scorso, in cui l'estrazione e la lavorazione delle fibre di amianto ha rappresentato un aspetto critico dell'esposizione, uno dei nodi cruciali è divenuto oggi il processo di rimozione, comprendendo con esso il temporaneo stoccaggio in cantiere e la conseguente procedura di smaltimento del materiale rimosso che costituisce rifiuto contenente fibre di amianto. A tale riguardo, la mancata o carente formazione o informazione del personale incaricato, unitamente all'inadeguata (quando non assente) informazione al cittadino-utente, l'inosservanza o la mancata conoscenza delle vigenti norme o delle linee operative estrapolabili dalle normative o dalle disposizioni comportamentali allo scopo

redatte e formalizzate, sia da parte dell'operatore tecnico addetto che da parte della stessa popolazione, nonché la non sempre vigile e costante attenzione al problema da parte dei decisori politici, amministrativi o sociali delle comunità territoriali in cui sussista il rischio potenziale (anche in funzione del rischio derivante dalla presenza di "discariche illegali o non controllate"), spesso concorre a determinare l'insorgenza di una diffusa e ingiustificata esposizione di tutta la collettività, con effetti a oggi ancora difficilmente stimabili. Appare pertanto sempre più necessario, in modo dinamico e basato sull'evidenza scientifica, conoscere lo stato dell'arte sull'argomento e lo stato della situazione italiana, al fine di comprendere puntualmente, consolidare e superare la fase di conoscenza e valutazione del rischio per procedere decisamente verso quella della gestione e della comunicazione del rischio stesso, con efficace valutazione dell'impatto sulla salute e analisi previsionale e decisionale degli interventi da effettuare, anche in riferimento alle "best practices" esistenti sul territorio nazionale.

### Il rifiuto contenente amianto: dalla rimozione allo smaltimento

Il materiale contenente fibre di amianto, una volta rimosso, diventa automaticamente rifiuto e i rifiuti contenenti amianto, una volta prodotti, devono essere smaltiti dopo un opportuno, quanto adeguato, confezionamento atto a contenere il rischio di spandimento derivante da eventuali ma possibili rotture accidentali della confezione. Tutti i materiali rimossi devono essere avviati al trasporto in doppio confezionamento, imballando separatamente i materiali che potrebbero danneggiare le confezioni medesime. Il primo confezionamento deve essere un foglio (per le matrici compatte) o un sacco (per le matrici friabili) di materiale im-

permeabile (polietilene), di spessore adeguato (0,2 mm); come secondo confezionamento possono essere utilizzati ancora fogli/sacchi o fusti rigidi. I sacchi vanno riempiti per non più di due terzi e comunque in misura tale che il suo peso non superi i 30 kg. L'aria in eccesso in essi contenuta deve essere aspirata con un aspiratore a filtri assoluti (HePa classe 12/14 con arresto minimo del 99,997% delle fibre con diametro  $\geq 0,5$  micron), mentre la chiusura del sacco può essere effettuata a mezzo termosaldatura o doppio legaccio. Tutte le confezioni devono essere etichettate. L'impiego della doppia confezione è fondamentale, in quanto il primo confezionamento, quello a diretto contatto con il rifiuto d'amianto, risulta inevitabilmente contaminato. L'allontanamento dei rifiuti dall'area di lavoro deve essere effettuato in modo da ridurre il più possibile il rischio di dispersione di fibre. Sino al prelevamento da parte dell'azienda autorizzata al trasporto, i rifiuti devono essere depositati in un'area dedicata, opportunamente segnalata e controllata e, se si tratta di matrice friabile, resa inaccessibile agli estranei. Nella *Tabella 4.1* è riportata una sintesi delle indicazioni.

In attuazione della Legge relativa alla cessazione dell'utilizzo dell'amianto e del D.Lgs. in materia di gestione dei rifiuti, il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio ha adottato, con il DM 29 luglio 2004, n. 248, il "Regolamento relativo alla determinazione e alla disciplina delle attività di recupero dei prodotti e dei beni di amianto e contenenti amianto".

Il provvedimento, frutto di un'approfondita valutazione compiuta sulla base della precedente normativa esistente in Italia temperata con le disposizioni comunitarie, è stato successivamente confermato e oggetto di riferimento nella legislazione successiva che lo ha recepito, stabilendo che:

- le operazioni di raccolta, trasporto, stoccaggio, trattamento e smaltimento finale dei rifiuti

Tabella 4.1 Rimozione, confezionamento, etichettatura, stoccaggio e trasporto dei materiali di rifiuto contenenti amianto

| Materiale rimosso | Matrice  | 1° confezionamento  | 2° confezionamento   | Etichettatura  | Stoccaggio   | Trasporto   |
|-------------------|--|---|--|--|--|---|
| Rifiuto           | Compatta (compresi detriti, scarti, da considerare come matrice friabile)        | Telo polietilene spessore 0,2 mm, nastrato e sigillato  | Telo polietilene spessore 0,2 mm nastrato e sigillato o in fusto rigido per detriti e scarti   | "a" di amianto; "R" nera in campo giallo di rifiuto pericoloso | In area dedicata controllata e segnalata                 | Da parte di azienda autorizzata con mezzi in classe 5 |
|                   | Friabile (anche eventuali detriti, scarti, da considerare come matrice friabile) | Sacco polietilene spessore 0,2 mm, capacità 30 kg, chiusura saldata o con doppia piegatura nastrata e aspirazione polveri | Sacco polietilene spessore 0,2 mm, capacità 30 kg, chiusura saldata o con doppia piegatura nastrata o in fusto rigido per detriti e scarti | "a" di amianto; "R" nera in campo giallo di rifiuto pericoloso | In area dedicata controllata e segnalata e inaccessibile | Da parte di azienda autorizzata con mezzi in classe 5 |

contenenti amianto sono sottoposte alle disposizioni del D.Lgs. 152/2006, "Norme in materia ambientale", che all'art. 227 fa rinvio al DM 248/2004 e, quindi, alla disciplina specifica relativa all'amianto;

- le modalità tecniche di effettuazione del deposito temporaneo devono essere disciplinate nell'ambito del piano di lavoro o della notifica da redigere, in occasione di ogni intervento di bonifica, in applicazione di quanto previsto al Capo III del Titolo IX del D.Lgs. 81/2008 "In materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro" come modificato e integrato dal D.Lgs. 106/2009;
- durante il deposito temporaneo e lo stoccaggio, i rifiuti contenenti amianto devono essere raccolti e depositati separatamente da altri rifiuti di diversa natura e, nel caso si abbia formazione di diverse tipologie di rifiuti contenenti amianto nello stesso luogo, queste devono essere mantenute separate e adeguatamente segnalate e protette;
- i rifiuti contenenti amianto provenienti da materiali da costruzione (codice CER 17 06 05) costituiti da detriti edili contenenti amianto

in matrici cementizie e resinoidi possono essere smaltiti in discariche per rifiuti non pericolosi (con aree dedicate) senza essere sottoposti ad analisi di caratterizzazione nei termini e con il fine del DM Ambiente 3 agosto 2005 e s.m.i.

### Analisi dello smaltimento dell'amianto in Italia

Lo smaltimento dei materiali contenenti amianto, dopo la rimozione, rappresenta un momento di particolare criticità nel processo di bonifica ambientale. Un corretto approccio al problema dovrebbe necessariamente fare riferimento all'attendibile conoscenza della quantità di amianto presente sul territorio nazionale, almeno limitatamente all'esistenza del materiale installato a vista o facilmente accessibile, come previsto dalle disposizioni normative, nonché alle quantità annue che regionalmente vengono a essere smaltite (il dato è desumibile dalle comunicazioni ex art. 9 della Legge 257/1992 da parte delle imprese che attuano bonifiche e che ogni anno le comunicano agli organi di vigilanza: Regioni, ASL), ai siti nazionali (ma anche di altri paesi UE) in grado di

ricevere tali quantità e gestirle in sicurezza, all'incidenza dell'eventuale necessità di conferimento dello stesso all'estero, con particolare attenzione ai vantaggi, agli svantaggi e ai costi associati a questa modalità.

### **Stima delle necessità attuali di smaltimento annuale in relazione alla distribuzione regionale**

Per quanto attiene la produzione annua di rifiuto contenente fibre di amianto e le conseguenti necessità di siti di conferimento del medesimo, la ricerca su scala nazionale di informazioni omogenee risulta laboriosa, principalmente in conseguenza delle diverse tempistiche di redazione e, conseguentemente, attuazione dei Piani Regionali Amianto (in esecuzione dell'art. 10 della Legge 257/1992). Si rileva, infatti, un'iniziale parziale adesione delle Regioni alle indicazioni previste dalla Legge 27 marzo 1992, n. 257 (meglio definite e sostanziate dal Decreto del Presidente della Repubblica dell'8 agosto 1994, che ha emanato i previsti atti di indirizzo e di coordinamento delle attività delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano, funzionali alla redazione dei citati Piani), cui è seguito il successivo coinvolgimento di altre Regioni che hanno dato corso alla "mappatura" nazionale dei siti industriali e naturali a rischio amianto, coinvolgendo nell'azione anche la presenza di matrici contenenti amianto, lavorate, installate, comunque accessibili, sino a quel momento non censite (DM 101 del 18 marzo 2003). Tutti questi provvedimenti, infatti, al fine di garantire un'adeguata conoscenza della presenza di amianto, mirata a una corretta vigilanza sulla stessa in attesa della successiva attività di bonifica e smaltimento dell'amianto presente sul territorio nazionale (è doveroso citare che l'obbligo della rimozione previsto dalla Legge 257/1992 – unico rife-

rimento normativo presente nel coacervo delle leggi in tema di amianto – è da porre in relazione al caso in cui non si possa ricorrere a tecniche di fissaggio e riguardi casi nei quali i risultati del processo diagnostico la rendano necessaria), richiedevano alle Regioni e alle Province Autonome di provvedere, attraverso la predisposizione di piani specifici, alla definizione della quantità di amianto presente, così da poter stimare con maggiore precisione i mezzi e le infrastrutture necessarie alla dismissione in sicurezza e il successivo collocamento a destino dei materiali contenenti amianto rimossi. Attualmente, ancora non tutte le Regioni sono state in grado di fornire una rappresentazione esaustiva dei siti regionali con presenza di materiali contenenti amianto e la relativa disomogeneità nelle tecniche di censimento adottate hanno reso difficoltosa la creazione di un registro omogeneo. Le Linee guida per la redazione della mappatura, ai sensi del DM 101 del 18 marzo 2003, predisposte e validate dalle Regioni e successivamente elaborate dall'INAIL – Dipartimento Installazioni di Produzione e Insediamenti Antropici (DIPIA), di concerto con il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare (MATTM), rappresentano uno strumento fondamentale per superare tale criticità. Al contempo, la non completa osservanza di quanto previsto all'art. 9 della Legge 257/1992 dalla maggior parte delle Regioni (che tra l'altro prevede, da parte delle imprese che detengono o che intervengono nelle azioni di bonifica di amianto, la notifica annuale delle quantità detenute e delle operazioni effettuate sui materiali che lo contengono) costituisce un ulteriore ostacolo alla stima delle necessità attuali di smaltimento annuale. Attualmente, per esempio, soltanto la Toscana, il Lazio e la Liguria sono in grado di fornire i quantitativi rimossi annualmente nelle rispettive Regioni attraverso questo strumento normativo. Per avere un'idea di quanto sia diffuso il

problema dello smaltimento dell'amianto in Italia, è possibile riferirsi ai dati derivanti dalle attività condotte sulla mappatura, ai sensi della Legge 93/2001, dal Ministero dell'Ambiente che, a oggi, ha rilevato, su indicazione delle Regioni, oltre 34.000 siti contaminati da amianto, tenendo conto che la Regione Sicilia e la Regione Calabria non hanno, a oggi, fornito ancora alcun dato (si rimanda, per maggiori dettagli, al Capitolo 1).

Per cercare di quantificare l'entità del problema è sufficiente riflettere sui dati forniti dal CNR, che stima in circa 32 milioni di tonnellate il cemento-amianto ancora da bonificare in relazione ai soli 2,5 miliardi di metri quadri di coperture – lastre ondulate o piane in cemento-amianto prodotte e presenti sul territorio nazionale. A fronte di questa stima, l'ISPRA, nel capitolo sui rifiuti speciali dell'Annuario 2011, riporta che i rifiuti contenenti amianto, nel loro complesso, prodotti in Italia nell'anno 2009 ammontano a circa 379.000 tonnellate, in aumento del 18% rispetto all'anno precedente (circa 58.000 tonnellate) [Tabella 4.2]. Del totale gestito nel 2009, la quantità più rilevante, il 91,2% (pari a 345.472 tonnellate), è costituita dai rifiuti da materiali da costruzione contenenti amianto (classificati secondo l'Elenco Europeo dei rifiuti con CER 170605), seguiti dai materiali isolanti contenenti amianto (CER 170601 -8,6%, pari a 32.429 tonnellate); apparecchiature fuori uso contenenti amianto in fibre libere (CER 160212 -0,14%, pari a 563 tonnellate); imballaggi metallici contenenti amianto (CER 150111 -0,11%, pari a 430 tonnellate); pastiglie per freni contenenti amianto (CER 160101 -0,005%, pari a 20 tonnellate). Disaggregando i dati per macroarea geografica è possibile notare come la maggiore produzione di rifiuti contenenti amianto si registri al Nord (69,2% del totale nazionale), mentre Centro e Sud ne producono quantità simili, intorno al 15% ciascuna. Da un

punto di vista regionale è la Lombardia la maggiore produttrice di rifiuti contenenti amianto (il 32%, pari a circa 121.000 tonnellate), dato, come per le altre Regioni, in netto aumento rispetto all'anno precedente. Le altre Regioni che contribuiscono in modo rilevante alla produzione di rifiuti contenenti amianto sono il Veneto, il Piemonte e l'Emilia Romagna, nonostante quest'ultima mostri una diminuzione, rispetto al 2008, del 20,3%. Similmente anche Valle d'Aosta e Trentino Alto Adige presentano un dato in leggera riduzione, mentre Campania e Toscana registrano un aumento superiore del 50% rispetto al 2008. L'incremento medio nazionale del 18% registrato negli ultimi anni è, con molta probabilità, dovuto agli incentivi previsti dal DM sul Conto Energia per l'installazione di pannelli fotovoltaici. In Toscana, per esempio, dove vi erano ulteriori incentivi per l'installazione di pannelli fotovoltaici in occasione di sostituzione di coperture, indipendentemente dalla loro natura, ben si giustifica l'aumento delle bonifiche del 50% rispetto agli anni precedenti.

Per quanto riguarda la gestione, i rifiuti da materiali da costruzione contenenti amianto (CER 170605) vengono smaltiti prevalentemente in discarica (63.000 tonnellate nel 2009, in calo, rispetto al 2008, del 55,6%) ovvero avviati a deposito preliminare (oltre 32.000 tonnellate, in calo di solo il 2,7%). Può essere utile ricordare che per i rifiuti di cemento-amianto (CER 170605), ai sensi del DM 27 settembre 2010, è possibile il conferimento in discarica per rifiuti non pericolosi, dedicata o dotata di cella mono-dedicata, secondo specifiche modalità e prescrizioni operative, oppure in discarica per rifiuti pericolosi dedicata o dotata di cella mono-dedicata.

Per le altre tipologie (CER: 150101, 160111, 160212, 170601), invece, nel 2009 oltre 6000 tonnellate vengono avviate a operazioni di smaltimento; 2641 e 2576 tonnellate sono avviate, ri-

**Tabella 4.2 Produzione di rifiuti contenenti amianto per CER (tonnellate), anno 2009**

| Regione               | 150111     | 160111    | 160212     | 170601        | 170605         | Totale         |
|-----------------------|------------|-----------|------------|---------------|----------------|----------------|
| Piemonte              | 49         | 13        | 1          | 1893          | 41.456         | 43.412         |
| Valle d'Aosta         | -          | -         | -          | 44            | 667            | 711            |
| Lombardia             | 152        | 1         | 281        | 8747          | 111.378        | 120.559        |
| Trentino Alto Adige   | 15         | -         | -          | 38            | 299            | 3043           |
| Veneto                | 88         | 1         | 8          | 700           | 52.203         | 53             |
| Friuli Venezia Giulia | 1          | 1         | -          | 129           | 4768           | 4899           |
| Liguria               | 3          | 1         | -          | 552           | 2887           | 3443           |
| Emilia Romagna        | 26         | 1         | 5          | 2322          | 30.705         | 33.059         |
| <b>Nord</b>           | <b>334</b> | <b>18</b> | <b>295</b> | <b>14.425</b> | <b>247.054</b> | <b>262.126</b> |
| Toscana               | 33         | -         | 1          | 10.952        | 18.099         | 29.085         |
| Umbria                | 18         | -         | 81         | 192           | 6133           | 6424           |
| Marche                | 9          | 2         | 4          | 543           | 11.908         | 12.466         |
| Lazio                 | 6          | -         | 12         | 401           | 9155           | 9574           |
| <b>Centro</b>         | <b>66</b>  | <b>2</b>  | <b>98</b>  | <b>12.088</b> | <b>45.295</b>  | <b>57.549</b>  |
| Abruzzo               | 7          | -         | -          | 5             | 4074           | 4086           |
| Molise                | 1          | -         | -          | 1             | 215            | 217            |
| Campania              | 8          | -         | 1          | 5195          | 25.151         | 30.355         |
| Puglia                | 9          | -         | 156        | 475           | 5911           | 6551           |
| Basilicata            | 1          | -         | -          | -             | 1557           | 1558           |
| Calabria              | -          | -         | -          | 18            | 3006           | 3024           |
| Sicilia               | 1          | -         | 13         | 169           | 6011           | 6194           |
| Sardegna              | 3          | -         | -          | 53            | 7198           | 7254           |
| <b>Sud</b>            | <b>30</b>  | <b>-</b>  | <b>170</b> | <b>5916</b>   | <b>53.123</b>  | <b>59.239</b>  |
| <b>Totale</b>         | <b>430</b> | <b>20</b> | <b>563</b> | <b>32.429</b> | <b>345.472</b> | <b>378.914</b> |

Modificata da: ISPRA con dati derivati dalle dichiarazioni MUD 2010, relative all'anno 2009 (schede relative alla produzione dei rifiuti speciali, moduli di gestione e di destinazione del rifiuto). Pubblicazione 2012.

spettivamente, a operazione di ricondizionamento preliminare e al deposito preliminare; 233 tonnellate vengono sottoposte a trattamento chimico-fisico. Infine, 4509 tonnellate sono avviate in discarica, in riduzione del 27,8% rispetto al 2008. Inoltre, come più specificamente analizzato nel paragrafo successivo, è bene porre l'accento su come il resto dell'amianto o dei prodotti contenenti amianto, non smaltiti nelle discariche in

Italia, sia trasportato ed esportato, a oggi, in altri Paesi UE, principalmente in Germania. In conclusione, dati per assodati i quantitativi stimati dal CNR dell'amianto ancora presente a oggi sul territorio nazionale (32 milioni di tonnellate) e quelli dell'ISPRA sul quantitativo annuale rimosso (380.000 tonnellate), a questo ritmo di rimozione annuale il processo di dismissione è stimabile possa durare per altri 85 anni circa.

### Censimento siti di smaltimento in Italia: dati disaggregati a livello nazionale e regionale per distribuzione, tipologia e stima dell'esportazione all'estero dei rifiuti contenenti amianto

Nel 2009 si può stimare che sul territorio nazionale sono state conferite in discarica complessivamente circa 63.000 tonnellate di amianto, accettate dalle 18 discariche attive in Italia: di tali impianti 8 sono ubicati al Nord, 4 al Centro e 6 al Sud.

Il Piemonte è la Regione che nel 2009 ha smaltito la maggiore quantità di rifiuti contenenti amianto, circa 14.000 tonnellate, seguita dalle Marche con circa 13.000 tonnellate (*Tabella 4.3*). Tuttavia, è

proprio la discarica di "Maiolati Spontini", essendo l'unica marchigiana, ad accettarne il quantitativo più grande. La Regione Lombardia, che nel 2008 era risultata la prima per smaltimento in discarica (circa 46.000 tonnellate), nel 2009 smaltisce nell'unica discarica autorizzata, ormai in saturazione, un quantitativo di poco superiore alle 10.000 tonnellate. Nel Lazio, addirittura, l'inattività della discarica autorizzata a ricevere amianto ha provocato un arresto temporaneo dello smaltimento, mentre nel 2008 era risultata, con circa 39.000 tonnellate, la seconda Regione per smaltimento in discarica. Anche la discarica di "Ferrandina", che smaltisce i rifiuti di cemento-amianto (CER 170605) in una cella mono-dedi-

**Tabella 4.3** Quantità di rifiuti in discarica per CER e per Regione (tonnellate), anno 2009

| Regione               | Provincia | Comune               | 150111   | 160212     | 170601      | 170605        | Totale        |
|-----------------------|-----------|----------------------|----------|------------|-------------|---------------|---------------|
| Piemonte              | AL        | Casale Monferrato    |          |            | 60          | 2556          | 2616          |
|                       | NO        | Cameri               |          |            |             | 6252          | 6252          |
|                       | TO        | Collegno             | 8        |            | 4163        | 721           | 4892          |
| Lombardia             | MN        | Cavriana             |          |            |             | 10.032        | 10.032        |
| Friuli Venezia Giulia | PN        | Porcia               |          |            |             | 5725          | 5725          |
| Liguria               | SV        | Vado Ligure          |          |            |             | 518           | 518           |
| Emilia Romagna        | BO        | Castel Maggio        |          |            |             | 1293          | 1293          |
| Toscana               | MS        | Montignoso           |          |            |             | 2352          | 2352          |
|                       | PI        | Pontedera            |          |            |             | 2292          | 2292          |
|                       | PT        | Serravalle Pistoiese |          |            |             | 101           | 101           |
| Marche                | AN        | Maiolati Spontini    |          |            | 2           | 12.905        | 12.907        |
| Puglia                | TA        | Taranto              |          | 153        | 120         | 71            | 344           |
| Basilicata            | MT        | Ferrandina           |          |            |             | 9704          | 9704          |
|                       | MT        | Matera               |          |            |             | 9             | 9             |
|                       | PZ        | Guardia Perticara    |          |            |             | 217           | 217           |
| Sardegna              | CI        | Carbonia             |          |            |             | 972           | 972           |
|                       | NU        | Bolotana             |          |            |             | 2876          | 2876          |
|                       | SS        | Sassari              |          |            |             | 336           | 336           |
| <b>Totale</b>         |           |                      | <b>8</b> | <b>153</b> | <b>4345</b> | <b>58.932</b> | <b>63.438</b> |

Modificata da: ISPRA con dati relativi all'anno 2009. Pubblicazione 2012.



cata classificata per rifiuti non pericolosi, ne ha ridotto drasticamente le quantità (9000 tonnellate, l'84% in meno rispetto al 2008).

Ovviamente, questa ridotta capacità di smaltimento nelle discariche regionali, dovuta presumibilmente a una capacità di ricezione limitata del rifiuto contenente amianto o alla saturazione dei volumi autorizzati di alcune di esse, in assenza dell'individuazione di nuovi siti idonei, ha comportato un marcato incremento delle quantità di rifiuti contenenti amianto esportate, che nel 2009 è stato maggiore del 72%. La gran parte dei rifiuti pericolosi esportati, nel 2009, ha riguardato per il 30% "rifiuti delle operazioni di costruzione e demolizione", contenenti amianto, con codice CER 170605. In particolare, in detto anno, sono state esportate più di 286.000 tonnellate di rifiuto (riferibile al predetto CER 170605). Infatti, il quantitativo esportato per questa classe è pari a 269.348 tonnellate, ovvero il 94% del totale esportato e l'82% del totale prodotto (oltre 328.000 tonnellate, di cui solo 59.000 tonnellate sono state avviate a discariche presenti in Italia). Le quantità esportate sono principalmente smaltite, come già citato, in miniere dismesse in Germania. Sebbene sia difficile stimare il costo dell'esportazione di rifiuto con amianto (poiché il costo effettivo varia, peraltro, in base al periodo, alla quantità di materiale, al tempo impiegato per l'operazione nel suo complesso ecc.), è possibile, a puro titolo esemplificativo, fare riferimento al dato medio della Regione Liguria riferito al 2009: il CER 170605 è stato smaltito per il 23% in Liguria e per il 77% fuori Regione/Italia (circa 1750 tonnellate), mentre il CER 170601 è stato smaltito per il 100% fuori Regione/Italia (circa 410 tonnellate). Il costo del materiale conferito a tonnellata (compresi trasporto, notifica di accompagnamento ecc.) è oscillato tra € 85 e € 100, considerando minima la differenza tra friabile e compatto (con costo legger-

mente inferiore per quest'ultimo). Si consideri, peraltro, che tale dato potrebbe non essere omogeneo per tutte le Regioni, in quanto le già citate variabili che incidono sui costi potrebbero far lievitare il costo di smaltimento sino a circa € 250-300/tonnellata o oltre in alcune Regioni italiane, per esempio dove il trasporto è disagiata.

In merito a quanto sopra esposto si segnala che l'INAIL – DIPIA sta conducendo, di concerto con il MATTM, un'approfondita ricognizione delle discariche e dei siti di stoccaggio attivi sul territorio nazionale. Tale indagine è stata condotta mediante contatti ufficiali con ogni singola Regione e sono in corso le opportune verifiche. Tra gli obiettivi principali vi è quello di determinare la volumetria disponibile di detti impianti di discarica, al fine di suggerire al legislatore opportuni provvedimenti. Si stima di poter presentare i dati definitivi aggiornati nell'ambito della programmata Conferenza Nazionale sull'amianto.

Si può, comunque, anticipare e confermare la drammatica carenza in Italia dei siti di discarica, motivo, tra gli altri, sia del significativo incremento dei costi e dell'"esportazione" dei rifiuti contenenti amianto (RCA) all'estero, sia del fenomeno in aumento dell'abbandono incontrollato dei medesimi rifiuti, da parte anche del singolo privato cittadino, se non del rischio di smaltimento "illegale" dei rifiuti contenenti amianto in "discariche abusive e non controllate", gestite da organizzazioni o Enti non istituzionali. Tra le soluzioni individuate, atteso il mancato sviluppo industriale e commerciale di diverse tipologie di impianti di smaltimento quali quelli di inertizzazione, si deve suggerire, prima di tutto, un intervento legislativo volto a favorire l'impiego di siti quali cave e miniere dismesse, come già sperimentato, sebbene in contesti internazionali, in letteratura scientifica, o come ipotizzabile in alcuni contesti specifici in Italia, in risposta ad alcuni eventi di impatto sulla salute

pubblica, anche al fine di incentivare la riqualificazione di dette aree. Stante la situazione suesposta, inoltre, assume rilievo la costante ricerca di soluzioni che tendano a ridurre i quantitativi di rifiuto da conferire in discarica a seguito di azioni di bonifica dell'amianto. Infatti, onde evitare di conferire in discarica unitamente alle matrici amiantizie anche materiali di altra natura, potenzialmente recuperabili, appare appropriato qui segnalare che sono presenti sul territorio nazionale impianti destinati al trattamento e alla bonifica di apparecchiature impiantistiche di vario genere, interessate dalla contaminazione dovuta alle fibre di amianto, che hanno necessità di interventi in ambiente controllato. Detti impianti hanno, quale scopo primario, quello di promuovere il recupero, laddove possibile, di tutti i materiali contaminati che, a bonifica avvenuta, possono tornare a essere valorizzati, corrispondendo in questo modo, come previsto già a suo tempo dalle normative pregresse, all'indicazione di agire per la riduzione dei quantitativi di rifiuto da avviare allo smaltimento, attraverso il recupero di talune tipologie di rifiuto e il loro possibile riutilizzo attraverso opportuni processi di recupero.

In tal senso, l'Italia detiene oltre un centinaio di brevetti d'inertizzazione dell'amianto, ma nessun impianto attivo a scala industriale, almeno a livello sperimentale, che consenta di procedere ai "Trattamenti che modificano completamente la struttura cristallografica dell'amianto e che quindi ne annullano la pericolosità", così come previsto dal DM 29 luglio 2004, n. 248. D'altronde, mentre è importante qui rammentare come la destinazione finale dei materiali, che derivassero da trattamenti d'inertizzazione, deve essere di norma il "riutilizzo come materia prima" (es. quale sottofondo stradale, riempimenti e altre applicazioni simili ecc.), al fine di disincentivare il ricorso all'utilizzo di discariche e conseguire, pertanto, oltre

a possibili significativi risparmi finanziari, anche un maggiore impulso all'ecosostenibilità del "ciclo del rifiuto amianto", d'altro canto è bene precisare che il processo d'inertizzazione presenta anche alcuni limiti, pertanto tutti i pareri degli esperti su questa modalità di smaltimento sono unanimi. In particolare, è da considerare come il cemento-amianto sia costituito in peso da circa l'87% di cemento e il restante 13% da amianto. Gran parte dell'energia da impiegarsi per l'inertizzazione verrebbe, conseguentemente, spesa per un materiale, il cemento, già di per sé inerte, stante la sua natura. Il processo di trasformazione chimico-fisica è costituito da un trattamento termico estremamente energivoro e questo in Italia significherebbe consumo di combustibili fossili che produrrebbero l'inquinamento legato alla loro combustione. Poiché un impianto, tra quelli proposti in questi ultimi anni per la sperimentazione, sarebbe in grado di trattare circa 60.000 tonnellate/anno, assunto come realistico il dato di 32 milioni di tonnellate ancora da smaltire in Italia, tale impianto dovrebbe restare in funzione, al minimo, per circa 533 anni. Ipotizzando la costruzione di 10 impianti per tutto il territorio nazionale, oltre agli stessi costi di realizzazione, il loro funzionamento dovrebbe essere garantito per i prossimi 53 anni. Pareri discordi sussistono, inoltre, sul mantenimento dell'efficacia di trasformazione con il passaggio dalla fase sperimentale di laboratorio al processo industriale e sulle capacità analitiche di controllo per garantire nel materiale trattato una concentrazione di amianto in fibra non trattato inferiore allo 0,1% in peso, condizione con la quale il materiale potrebbe essere riutilizzato come materia prima "seconda". Da non sottovalutare poi il fatto che detti impianti, dove si realizzerebbe un'importante movimentazione di questi materiali, dovrebbero prevedere un rigoroso controllo delle condizioni di rischio degli addetti alla conduzione, al trasporto

e alla manutenzione. Tali controlli e sorveglianza di pertinenza del gestore dell'impianto necessiterebbero, comunque, di frequenti verifiche da parte degli organi di vigilanza (sanitaria e ambientale), con un impegno economico non indifferente da parte degli Enti pubblici preposti. Valgano per tutte, quale esempio di tali problematiche, gli impianti che hanno bonificato le carrozze ferroviarie dalla seconda metà degli anni Novanta ai primi anni del nuovo millennio. Altro aspetto da prendere in considerazione sulla continuità di funzionamento ottimale negli anni riguarderebbe l'andamento della contaminazione ambientale esterna. Sempre prendendo come esempio gli impianti per la decontaminazione del materiale rotabile che hanno lavorato per più di 5 anni, è stato osservato e documentato dall'Arpa dell'Emilia Romagna, per l'impianto di Migliaro, che, sebbene l'inquinamento esterno fosse contenuto, è stato osservato un trend in crescita delle concentrazioni di fibre aero-disperse nelle aree limitrofe dalla partenza dei lavori al termine della commessa. Da sottolineare che il lavoro è stato eseguito sempre in conformità a quanto stabilito dalle specifiche norme del 1996. Queste criticità non si stanno osservando negli specifici siti di discarica che ormai funzionano da molti anni. Certamente, l'opzione dell'inertizzazione termica trova più larghi consensi per il trattamento dell'amianto friabile, che in questo modo può essere smaltito in discarica per rifiuti non pericolosi dotata di cella mono-dedicata.

### **La corretta gestione delle attività di sorveglianza, controllo e bonifica nei siti contaminati e di smaltimento: le Linee guida**

Le Linee guida generali per la corretta gestione delle attività di bonifica nei Siti di Interesse Nazionale (SIN) contaminati da amianto sono state

elaborate dall'INAIL – DIPIA di concerto con il MATTM sulla base delle numerose esperienze acquisite con l'avanzamento degli interventi già realizzati nei SIN, dei numerosi pareri tecnici emessi e del confronto in riunioni tecniche e Conferenze di Servizi (nazionali e locali) con le Autorità di controllo regionali, sentiti altresì alcuni tra i massimi esperti italiani del settore.

Dette Linee guida sono attualmente in uso corrente in tutti i SIN ove sono in corso attività di bonifica, così come prescritto dalle relative conferenze di servizi di competenza MATTM, e il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) ha già recepito dette Linee guida per la TAV Torino-Lione. Esse consentono, quale strumento prettamente operativo, di monitorare il rispetto della normativa vigente in tema di sicurezza del lavoro, di tutela della salute degli operatori e di protezione dell'ambiente. Peraltro, le stesse Linee guida sono in corso di revisione, al fine di tenere conto di situazioni specifiche ma ripetitive, così come riscontrato in sede di diversi cantieri di bonifica. Si stima di poter presentare detta revisione nell'ambito della succitata Conferenza Nazionale.

Per gli ambienti di vita *outdoor*, non esiste una normativa specifica di settore e le uniche indicazioni di carattere generale emergono all'interno di Linee guida sulla qualità dell'aria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS - *Air Quality Guidelines*, 2000) che riguardano la difesa della popolazione nel suo insieme, considerata la diversa peculiarità di ciascuna fascia di individui e la loro esposizione ambientale per l'intera durata della loro vita. L'OMS non fissa valori limite, ma osserva che anche con 1 fibra/litro, intesa come media espositiva dell'intero arco della vita, è ancora misurabile un eccesso di mortalità nella popolazione generale stimabile pari a 1 caso ogni 100.000 individui. Tale valore rappresenta un riferimento

utile anche per la costruzione di misure di prevenzione e protezione negli ambienti di lavoro, tanto che, come si vedrà nel successivo Capitolo 5 sulla normativa, il D.Lgs. 81/2008 (e s.m.i.) ricorda che l'esposizione deve essere ridotta al minimo e considera di fatto, come di prassi tecnico-normativa rispetto alla popolazione generale, un fattore 10 cautelativo di moltiplicazione, prevedendo che l'aria filtrata all'interno dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) sia non superiore a un decimo del valore limite delle 100 fibre/litro e cioè 10 fibre/litro (art. 251 "Misure di prevenzione e protezione"). Questo valore impone, pertanto, un serrato controllo delle condizioni lavorative ambientali attraverso specifiche metodiche e tecniche analitiche definite da idonee Linee guida, al fine di mantenere, per quanto possibile, le condizioni operative sotto la soglia di 100 fibre/litro, comunque adottando idonei dispositivi di protezione individuale per un'esposizione massima effettiva che non superi le 10 fibre/litro.

### Cenni di normativa di riferimento nazionale e regionale in materia di smaltimento dell'amianto

La prima Legge italiana che si è occupata sistematicamente di amianto è la Legge 27 marzo 1992, n. 257 "Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto" che, tra l'altro, all'art. 10 impegnava le Regioni e le Province Autonome all'adozione dei piani relativi alla protezione dell'ambiente, alla decontaminazione e, in particolare, allo smaltimento e alla bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto. Secondo il comma 2 (lett. d, g, h), inoltre, detti piani avrebbero dovuto prevedere:

- l'individuazione dei siti che devono essere utilizzati per l'attività di smaltimento dei rifiuti di amianto;

- il controllo delle attività di smaltimento e di bonifica relative all'amianto;
- la predisposizione di specifici corsi di formazione professionale e il rilascio di titoli di abilitazione per gli addetti alle attività di rimozione e di smaltimento dell'amianto e di bonifica delle aree interessate, che è condizionato alla frequenza di tali corsi.

La *Tabella 4.4* costituisce una sinossi di minima, certamente non esaustiva, in relazione all'art. 10 della Legge 257/1992, dei riferimenti normativi regionali per l'adozione dei suddetti piani o di norme attinenti, aggiornato a giugno 2012 e disaggregato per Regione.

### Situazione legislativa sullo stato di avanzamento dei Piani Regionali di Bonifica

La disciplina dei rifiuti contenenti amianto si rinviene nel D.Lgs. 152/2006 (art. 177 ss), che, come stabilito dall'art. 227, comma 1 let. d-), fa salve le disposizioni vigenti in materia. È quindi il DM 29 luglio 2004, n. 248 a regolare la determinazione e la disciplina delle attività di recupero dei prodotti, dei beni di amianto e/o contenenti amianto recependo, ai sensi dell'art. 6, comma 4, della Legge 257/1992, i disciplinari tecnici sulle modalità per il trasporto e il deposito dei rifiuti di amianto, nonché sul trattamento (assoggettato alla disciplina dell'*Intergovernmental Panel on Climate Change*, IPPC), sull'imballaggio e sulla ricopertura dei rifiuti medesimi nelle discariche. In questa si stabiliscono i metodi per il controllo delle attività di trattamento dei rifiuti contenenti amianto, che si suddividono in due categorie:

- trattamenti che riducono il rilascio di fibre dei rifiuti contenenti amianto senza modificarne la struttura cristallo-chimica, o modificandola in modo parziale. La destinazione finale di tali

**Tabella 4.4 Riferimenti normativi regionali per l'adozione dei piani, o norme attinenti, ai sensi dell'art. 10 della Legge 257/1992 – aggiornato a giugno 2012**

| <b>Regioni</b>        | <b>Legge regionale costitutiva dei Piani Regionali Amianto o Norma Attinente</b>   |
|-----------------------|--|
| Abruzzo               | Legge n. 11 del 4 agosto 2009, Norme per la protezione dell'ambiente, decontaminazione, smaltimento e bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto. BUR n. 44 del 26 agosto 2009  |
| Basilicata            | Legge regionale n. 6 del 2 febbraio 2001 Regione Basilicata Disciplina delle Attività di Gestione dei Rifiuti e Approvazione del Relativo Piano Fonte: Bollettino Ufficiale della Regione Basilicata n. 9 del 6 febbraio 2001  |
| Bolzano               | Delibera Giunta Provinciale Bolzano 27 gennaio 1997, n. 274, Piano provinciale amianto: adozione di piani di protezione, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica dell'ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto - Revoca della deliberazione n. 6449 del 16 dicembre 1996 (Bollettino Ufficiale Regione 4 febbraio 1997)                            |
| Calabria              | Legge regionale 27 aprile 2011, n. 14, Interventi urgenti per la salvaguardia della salute dei cittadini: Norme relative all'eliminazione dei rischi derivanti dalla esposizione a siti e manufatti contenenti amianto. Art 4. Piano Regionale Amianto per la Calabria. 4-5-2011 - Supplemento straordinario n. 2 al BU della Regione Calabria - Parti I e II - n. 8 del 2 maggio 2011 |
| Campania              | DGRC n. 44 dell'1 settembre 2000 BURC n. 58 del 5 novembre 2001 Deliberazione n. 64/1 – Piano Regionale di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto   |
| Emilia Romagna        | DGCR n. 497 dell'11 dicembre 1996, Piano regionale di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto (Proposta della Giunta regionale in data 29 ottobre 1996, n. 2580)  |
| Friuli Venezia Giulia | Legge regionale 3 settembre 1996 n. 39, Attuazione della normativa statale in materia di cessazione dell'impiego dell'amianto DPGR 11 ottobre 1996 n. 0376/Pres  |
| Lazio                 | Delibera Giunta Regionale Lazio 10 novembre 1998, n. 5892 Piano regionale di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto (Pubblicato nel Supplemento Ordinario n. 4 al Bollettino Ufficiale n. 16 del 10 giugno 1999)   |
| Liguria               | Legge n. 5 del 6 marzo 2009, Norme per la prevenzione dei danni e dei rischi derivanti dalla presenza di amianto, per le bonifiche e per lo smaltimento (di recepimento della DCR n. 105 del 20 dicembre 1996 che approva il PRA)  |
| Lombardia             | Regione Lombardia Legge regionale 17/2003, Norme per il risanamento dell'ambiente, bonifica e smaltimento dell'amianto (BUR Lombardia n. 40 del 3 ottobre 2003 - SO n. 1). Approvato con DGR n. 8/1526 del 22 dicembre 2005  |
| Marche                | Deliberazione della GR n. 3496 MA/SAN del 30 dicembre 1997. Approvazione del piano regionale amianto. BUR Marche n. 13 del 6 febbraio 98   |
| Molise                | Deliberazione della Giunta Regionale n. 51-2180 del 5 febbraio 2001. Piano Regionale di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto (art. 10 della Legge 27 marzo 1992 n. 257)  |
| Piemonte              | Legge regionale 30/2008, Norme per la tutela della salute, il risanamento dell'ambiente, la bonifica e lo smaltimento dell'amianto Suppl. al BUR n. 42 del 16 ottobre 2008   |
| Puglia                | Deliberazione della Giunta Regionale 31 maggio 2011, n. 1226 Piano Regionale Amianto Puglia. Avvio della procedura di Valutazione Ambientale Strategica (VAS). Integrazione componenti della Commissione DD.GG.RR. n. 2221 del 19 ottobre 2010 e n. 3014 del 28 dicembre 2010. Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 70 del 16 maggio 2012                                    |
| Sardegna              | Sardegna DGR 4 giugno 2008 n. 32/5 Direttive Regionali per la protezione, decontaminazione, smaltimento e bonifica dell'ambiente ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto  |
| Sicilia               | DP del 27 dicembre 1995, Piano di protezione dell'amianto, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto (Gazzetta Ufficiale Regione Siciliana del 2 marzo 96 – Parte I, n. 10)  |
| Toscana               | DCRT n. 102/1997 Piano di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto. Art. 10 Legge 27 marzo 1992, n. 257 e DPR 8 agosto 1994 (Bollettino Ufficiale Regione 4 giugno 1997, n. 22, supplemento straordinario)   |

(continua)

**Tabella 4.4** I riferimenti normativi regionali per l'adozione dei piani, o norme attinenti, ai sensi dell'art. 10 della Legge 257/1992 – aggiornato a giugno 2012 (*continua*)

| Regioni                      | Legge regionale costitutiva dei Piani Regionali Amianto o Norma Attinente  |
|------------------------------|--|
| Provincia Autonoma di Trento | Deliberazione della Giunta Regionale 20 novembre 1998, n. 12801, Approvazione del Piano provinciale di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto   |
| Umbria                       | Deliberazione della Giunta Regionale n. 7485 del 22 ottobre 1996. Piano regionale per l'amianto di cui alla DGR n. 9426/1995; direttive sullo smaltimento dei rifiuti e materiali contenenti amianto   |
| Valle d'Aosta                | -  |
| Veneto                       | Delibera della Giunta Regionale Veneto 3 dicembre 1996, n. 5455, Linee di Piano regionale di protezione, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica dell'ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto. Art. 10 della Legge 27 marzo 1992, n. 257. Immediata eseguibilità (Bollettino Ufficiale Regione 21 gennaio 1997, n. 6) |

rifiuti trattati è lo smaltimento in discarica;

- trattamenti che modificano completamente la struttura cristallografica dell'amianto e che quindi ne annullano la pericolosità. La destinazione finale dei materiali derivanti da tali trattamenti deve essere di norma il riutilizzo come materia prima.

L'allegato 2 del DM 27 settembre 2010 abroga il precedente DM 3 agosto 2005 e detta i criteri di ammissibilità dei rifiuti di amianto o contenenti amianto in discarica. Per cui, i rifiuti di amianto o contenenti amianto possono essere conferiti nelle seguenti tipologie di discarica:

- discarica per rifiuti pericolosi, dedicata o dotata di cella dedicata;
- discarica per rifiuti non pericolosi, dedicata o dotata di cella mono-dedicata per i rifiuti individuati dal codice dell'elenco europeo dei rifiuti 17 06 05 e per le altre tipologie di rifiuti contenenti amianto, purché sottoposti a processi di trattamento ai sensi di quanto previsto dal DM n. 248 del 29 luglio 2004 e con valori conformi alla *Tabella 4.5*, verificati con periodicità stabilita dall'autorità competente presso l'impianto di trattamento.

Oltre ai criteri e requisiti generali previsti per le discariche di rifiuti pericolosi e non pericolosi, per il conferimento di rifiuti di amianto o conte-

**Tabella 4.5** Valori di conformità per altre tipologie di rifiuti contenenti amianto sottoposti a processi di trattamento, ai sensi di quanto previsto dal DM 248 del 29 luglio 2004

| Parametro                              | Valori |
|--|--------|
| Contenuto di amianto (% in peso)       | ≤ 30   |
| Densità apparente (g/cm <sup>3</sup> ) | > 2    |
| Densità relativa (%)                   | > 50   |
| Indice di rilascio                     | < 0,6  |

nti amianto nelle discariche individuate alle precedenti lettere a) e b), devono essere rispettati:

- modalità e criteri di smaltimento;
- dotazione di attrezzature e personale;
- misure di protezione del personale dalla contaminazione da fibre di amianto.

Le modalità e i criteri di deposito dei rifiuti contenenti amianto sono descrivibili come segue:

- il deposito dei rifiuti contenenti amianto deve avvenire direttamente all'interno della discarica in celle appositamente ed esclusivamente dedicate e deve essere effettuato in modo tale da evitare la frantumazione dei materiali;
- le celle devono essere coltivate ricorrendo a sistemi che prevedano la realizzazione di settori o trincee. Devono essere spaziate in modo da consentire il passaggio degli automezzi senza causare la frantumazione dei rifiuti contenenti amianto;



- per evitare la dispersione di fibre, la zona di deposito deve essere coperta con materiale appropriato;
- i materiali impiegati per copertura giornaliera devono avere consistenza plastica, in modo da adattarsi alla forma e ai volumi dei materiali da ricoprire e da costituire un'adeguata protezione contro la dispersione di fibre, con uno strato di terreno di almeno 20 cm di spessore;
- nella discarica o nell'area non devono essere svolte attività, quali le perforazioni, che possono provocare una dispersione di fibre;
- deve essere predisposta e conservata una mappa indicante la collocazione dei rifiuti contenenti amianto all'interno della discarica o dell'area;
- nella destinazione d'uso dell'area dopo la chiusura devono essere prese misure adatte a impedire il contatto tra rifiuti e persone;
- nella copertura finale dovrà essere operato il recupero a verde dell'area di discarica, che non dovrà essere interessata da opere di escavazione ancorché superficiale;
- nella conduzione delle discariche dove possono essere smaltiti rifiuti contenenti amianto, si applicano le disposizioni di cui al titolo IX, capo III, del D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81.

### Considerazioni conclusive: analisi delle criticità e raccomandazioni

Da quanto sopra esposto, è possibile esprimere alcune considerazioni e raccomandazioni sugli aspetti critici che lo smaltimento dei rifiuti da amianto presenta oggi in Italia.

È necessario, anzitutto, completare l'approfondita ricognizione delle discariche e dei siti di stoccaggio, attivi sul territorio nazionale, al fine precipuo di determinare la volumetria disponibile, *in primis* degli impianti di discarica. È già noto, comunque, come tale volumetria disponibile sia drammati-

camente carente e ciò è il motivo maggiore del notevole incremento dei costi e dell'"esportazione" degli RCA all'estero, principalmente in Germania. Si dovrebbe, inoltre, considerare come proprio la Germania stia progressivamente diminuendo le quantità di RCA accettati, con gli effetti di indurre un'ulteriore spirale negativa di incremento dei costi da sostenere, sino al limite del possibile blocco dell'esportazione dall'Italia verso questo Paese, con le possibili e intuibili conseguenze.

Inoltre, l'elevato costo degli interventi di bonifica, con produzione di rifiuto contenente fibre di amianto, al quale concorre anche – a volte in modo significativo – l'onere del trasporto, è spesso causa dei diffusi fenomeni di abbandono incontrollato dei medesimi rifiuti, da parte anche del singolo privato cittadino e del rischio di smaltimento "illegale" dei rifiuti contenenti amianto in "discariche abusive e non controllate", gestite da organizzazioni o enti non istituzionali. A tale riguardo è da auspicarsi un intervento legislativo volto a favorire l'autorizzazione di nuovi siti dedicati allo smaltimento, anche ricorrendo all'utilizzo di cave dismesse e miniere esaurite, soluzione che permetterebbe altresì di incentivare la riqualificazione delle stesse.

Accanto a dette misure vanno poste in campo adeguate risorse finanziarie per procedere alla messa in sicurezza e bonifica dei 373 siti in Classe di Priorità 1 (a maggiore rischio), classificati tali nelle ricordate attività di mappatura. Si stima altresì che, completando detta mappatura e le procedure di valutazione del rischio in essa previste, il numero di tali siti a maggiore rischio potrà superare le 500 unità.

Si ritiene che, in riferimento agli impianti di inertizzazione dell'amianto, si debbano creare opportuni gruppi di lavoro multidisciplinare che definiscano, basandosi sull'evidenza scientifica e attraverso opportune analisi costi/benefici e di ap-



proprietà, non ultimo considerando gli aspetti relativi all'impatto sulla salute della popolazione, l'efficacia dei "Trattamenti che modificano completamente la struttura cristallo-chimica dell'amianto e che quindi ne annullano la pericolosità", di cui debbano essere emanati Decreti applicativi o Circolari tecniche relative al DM 29 luglio 2004, n. 248, eventualmente finalizzati a incentivare, se vantaggiosa, la realizzazione dei suddetti impianti a scala industriale. In particolare, essi potrebbero servire a definire, più in dettaglio, sia l'iter procedurale autorizzativo di eventuali futuri impianti, sia le Autorità competenti in materia di controlli analitici e le relative modalità di effettuazione. Le modalità di tali controlli dovrebbero essere precisate per:

- i punti di emissione in aria e in acqua degli impianti di trattamento;
- i nuovi materiali prodotti;
- l'analisi delle matrici ambientali aria, acqua e suolo da effettuarsi nelle aree limitrofe agli impianti, con relativo studio, anche clinico-epidemiologico, dell'impatto sulla salute degli operatori e della popolazione residente.

Altro aspetto non secondario su cui indirizzare la ricerca, considerata la limitata volumetria dei siti di smaltimento, è quello della riduzione dei volumi dei materiali da collocare in discarica. Classici esempi sono rappresentati dai cassoni per l'acqua e dai tubi e condotte. Una riduzione del loro volume effettuata in maniera controllata potrebbe incrementare enormemente il quantitativo in peso nei medesimi volumi di discarica.

Al fine di contenere i costi di smaltimento sarebbe auspicabile agire sulla riduzione dei percorsi del rifiuto. A tale proposito, qualora fosse stabilito di ridurre la quota di rifiuto esportato all'estero, sarebbe opportuno farlo viaggiare entro i confini regionali. I vantaggi sarebbero misurabili in un minore consumo di carburante, quindi minore

inquinamento da combustibili fossili, e sulla ridotta probabilità di accadimento d'incidenti stradali, notoriamente proporzionali ai chilometri percorsi. Giova ricordare, oltre all'evento traumatico in sé, che un incidente che accade durante il trasporto di un rifiuto pericoloso comporta conseguenze notevolmente più impegnative consistenti nella bonifica estemporanea per il ripristino delle normali condizioni di scorrimento stradale. È opportuno tenere presente che il problema dello smaltimento, ultimo anello della catena del processo di bonifica, rappresenta oggi quello con maggiori criticità e il primo a dover essere affrontato e risolto qualora vi fosse la volontà di accelerare il processo di dismissione, che, in base ai dati attuali, proseguirebbe per tutto il ventunesimo secolo.

Sarebbe utile, altresì, predisporre un "Tariffario Ufficiale" delle opere di "bonifica" da amianto, attualmente mancante e fonte di fenomeni distorsivi del mercato, nazionale ed europeo. Lo stesso dovrebbe essere considerato un termine di riferimento, vista la variegata condizione delle installazioni che contengono fibre di amianto. Per questo motivo il tariffario dovrebbe essere concepito in modo da tenere separati gli oneri di effettiva bonifica da quelli connessi alle opere provvisorie necessarie e alle condizioni di esercizio del cantiere.

Si auspicherebbero, infine, la programmazione, il finanziamento e la realizzazione di studi d'inquinamento *outdoor* nell'intorno delle discariche, attualmente in uso o dismesse, per lo smaltimento di rifiuti contenenti amianto e dei relativi siti a rischio, in modo da poter valutare l'impatto sanitario per la popolazione residente (Valutazione di Impatto sulla Salute) a seguito dell'attivazione o dell'esercizio di una discarica. A oggi esiste insufficiente letteratura epidemiologica al riguardo, in particolare in Italia, tanto da dover ricorrere a scenari previsionali ipotetici e a modelli matematici

di dispersione per valutare gli effetti e l'impatto sulla salute pubblica. Tutto ciò rende naturalmente difficile gestire una corretta e documentata informazione/formazione sul rischio nei confronti delle popolazioni residenti, oltre a rendere difficoltose le scelte, anche in un'ottica di riutilizzo di miniere

esaurite o cave dismesse, per i decisori e gli amministratori delle aree interessate e a rendere complicate e purtroppo spesso soggettive e difficilmente pianificabili (e quindi inefficaci) le strategie di prevenzione per la salute della popolazione da attuarsi ai diversi livelli necessari.



## 5. Quadro normativo, modalità applicative e criticità

Lo scopo di questa sezione è ricostruire, nei limiti del possibile, il quadro delle principali disposizioni emanate in materia di amianto, individuarne le modalità applicative e rilevare le conseguenti maggiori criticità, dovute anche al manifestarsi di nuove consapevolezze e all'evoluzione delle conoscenze tecniche e scientifiche.

La trattazione innanzitutto provvede a una ricognizione delle principali fonti, anche nel loro sviluppo storico, fornendo delle stesse una sintetica lettura ragionata sia mediante la loro contestualizzazione nell'ambito ordinamentale di elezione (ambiente, salute, lavoro, produzione ecc.), sia attraverso una succinta ermeneusi del testo normativo.

Sempre attraverso l'analisi delle fonti sono state rilevate le modalità applicative, in quanto le stesse si rinvencono nei numerosi provvedimenti emanati in proposito dall'autorità amministrativa (in alcuni casi si tratta di normazione secondaria, come nel caso dei regolamenti o delle ordinanze, e in altri di provvedimenti amministrativi generali).

Molto più complessa è la rilevazione delle criticità, perché le disposizioni in materia regolano aspetti tecnici, procedurali e amministrativi troppo spesso in maniera disorganica, creando non solo diversi problemi di coordinamento tra loro, ma anche molte incongruenze, lasciando in più qualche

vuoto normativo per la mancata attuazione di alcune norme.

Di tutti questi aspetti è dato conto nelle pagine seguenti, corredando il ragionamento di un quadro di sintesi finale in cui sono indicate alcune proposte per superare lo stato di incertezza che, a livello legislativo, ancora domina nel settore.

Il dato da cui partire nell'analisi della normativa è proprio la constatazione che la materia dell'amianto è oggi regolata da una mole notevole di disposizioni di grado e tipologia diverse che hanno generato un'ipertrofia della normativa (si tratta approssimativamente di 45 DM e Decreti, 32 Leggi e atti equiparati, 15 Circolari, 13 Delibere, 9 Direttive CE, 7 DPCM; 6 DPR, 1 Regolamento CE, 1 Ordinanza, 1 Accordo e 1 Verbale, elenco cui possono essere aggiunte anche 2 Decisioni CGCE).

Il patologico livello che ha raggiunto la legislazione in parte è dovuto alla complessità intrinseca della materia per il suo tasso elevato di tecnicità, in parte alla sua trasversalità e in molta parte è addebitabile al suo sviluppo disorganico e alla proliferazione di fonti normative senza alcuna regola. Sotto il profilo quantitativo il numero delle disposizioni sull'amianto è ormai di gran lunga superiore a quello che si registra in ogni altro settore dell'ordinamento e ciò ne rende difficile l'applicazione e, per molti aspetti, anche l'effettiva conoscibilità.

Il fatto che ci si trova innanzi a una regolamentazione subsettoriale (ambiente, salute e lavoro) rende difficile la *reductio* della disciplina a un unico corpo normativo, perché in gran parte l'ordine sistematico deve fare i conti con discipline sovrapposte. Senza sottacere che responsabilità in tal senso devono essere addebitate anche alle norme comunitarie, anch'esse succedutesi troppo repentinamente, senza un disegno organico e con scarsa sistematicità.

L'eccessiva complessità della normativa si riflette poi sulle funzioni amministrative e sull'organizzazione, anch'esse frammentate e disarticolate, così determinando l'ulteriore conseguenza della complessità procedimentale e della destrutturazione del sistema istituzionale.

Di questi problemi ne è dato conto nell'analisi che segue, in cui è anche possibile intravedere alcune possibili vie d'uscita.

### La normativa generale, con particolare riferimento alla tutela dell'ambiente

L'analisi del quadro normativo relativo alle disposizioni sull'amianto parte dalle prime disposizioni dell'ordinamento comunitario relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e uso di sostanze e preparati pericolosi.

Sulla matrice della primigenia Direttiva 27 luglio 1976, n. 76/769/CEE del Consiglio, il 19 settembre 1983 è stata emanata la Direttiva n. 84/478/CEE, recante quinta modifica alla Direttiva madre, che ne ha esteso le prescrizioni limitative all'amianto.

La premessa da cui è partito il legislatore comunitario è l'evidenza della pericolosità dell'amianto per la sua particolare nocività per la salute umana (fibre e polveri possono provocare asbestosi e neoplasie), individuando nella prevenzione primaria il metodo migliore per la protezione della salute umana.

Riconosciuto che l'interdizione dell'uso di tali fibre sarebbe la più efficace misura di protezione, in questa prima fase le istituzioni comunitarie hanno però dettato misure minime, disponendo il divieto dell'uso limitato a solo talune fibre di amianto, cioè quelle che secondo le evidenze scientifiche dell'epoca presentavano un maggiore grado di pericolo (es. la crocidolite o amianto blu), prevedendo comunque diverse e significative deroghe per una pluralità di ragioni (la manipolazione e distruzione dei materiali che contengono detta sostanza, liberando le fibre, potrebbe costituire un pericolo per la salute umana; alcuni prodotti non sono facilmente sostituibili nel breve tempo con altri equivalenti; l'etichettatura è misura utile a segnalare la pericolosità ecc.).

Il tratto caratteristico di questa Direttiva, in uno con lo scopo istituzionale della CEE (quello di riavvicinamento delle normative nazionali), è la previsione di un divieto dell'immissione sul mercato e dell'uso della crocidolite seguito dalla previsione di alcune e significative deroghe e dall'obbligo di etichettatura specifica con indicazione dei rischi specifici per prodotti contenenti fibre di amianto.

In questa prima fase la normativa comunitaria è stata completata con la Direttiva 85/610/CEE del 20 dicembre 1985, la quale ha disposto il divieto di uso assoluto dell'amianto per alcuni prodotti (giocattoli, articoli per fumatori, vernici, prodotti in polvere ecc.).

Alle direttive è stata data attuazione con l'ordinanza del Ministero della Sanità 26 giugno 1986, contenenti disposizioni per la restrizione all'immissione sul mercato e all'uso della crocidolite e dei prodotti che la contengono: si tratta di prime disposizioni sicuramente importanti in materia, ma altrettanto sicuramente poco incisive in quanto le relative restrizioni non hanno posto un divieto assoluto di immissione in commercio e uso dell'amianto, sia

per la limitazione a un solo tipo di asbesto, sia perché sono molte le deroghe per quanto concerne il campo di applicazione e quello di utilizzazione. A tale ordinanza ha fatto seguito il Decreto del Ministro del Commercio, Industria e Artigianato del 16 ottobre 1986, il quale, seppure limitatamente al settore di competenza (il controllo dell'aria e dell'ambiente nelle attività estrattive dell'amianto), per la prima volta ha fissato dei valori massimi di concentrazione ai quali è possibile essere esposti, così ponendo il criterio della soglia di pericolosità.

Alle due Direttive sopra citate è stata data definitiva attuazione con il DPR 24 maggio 1988, n. 215, normativa che ha mantenuto nel campo di applicazione il riferimento non a un divieto, ma a restrizioni in materia di immissione sul mercato e commercializzazione nel territorio nazionale dell'amianto e dei prodotti che lo contengono (art. 2), indicando poi i settori esentati (art. 3) e disponendo tutti gli altri casi in cui vige il divieto di immissione sul mercato (art. 4), nonché l'obbligo di etichettatura per tutti i prodotti esclusi dal divieto (art. 5).

La successiva evoluzione della normativa in materia ha interessato un settore molto sensibile: quello dei rifiuti.

In proposito il Ministero dell'Ambiente, nell'istituire il catasto nazionale dei rifiuti speciali, ha fornito una specificazione per quelli a base di amianto, dando loro due codici differenziati (H007: amianto in fibre libere; H008: materiali contenenti amianto) e sottoponendoli a specifiche modalità di rilevazione e stoccaggio.

Sempre il Ministero dell'Ambiente con proprio Decreto del 12 luglio 1990, nell'ambito delle Linee guida per il contenimento delle emissioni inquinanti e di fissazioni dei limiti di emissione, ha incluso l'amianto tra le sostanze più pericolose (cioè quelle di prima classe).

Si può dire che con questo provvedimento cessa una prima fase di produzione normativa in materia, contrassegnata da misure certamente importanti, ma ancora insufficienti.

La seconda fase, invece, è connotata da un complesso di interventi normativi che si snodano all'interno di due diversi ambiti: gli ambienti di vita e l'ambiente di lavoro.

Conseguentemente la normativa si settorializza e corre secondo distinti canali: uno relativo alla tutela dell'ambiente e della salute della persona e l'altro inerente la protezione dei lavoratori esposti a rischio.

Mentre in relazione a questo secondo aspetto la situazione appare più semplice in quanto la normativa ormai si può ritenere raccolta, quantomeno per i suoi aspetti fondamentali, nel D.Lgs. n. 81/2008, la situazione è più problematica per l'altro aspetto, sia per l'eterogeneità delle fattispecie regolate sia per la segmentazione della normativa in contesti disciplinari diversi e non facilmente coordinabili tra loro.

La normativa generale in materia di amianto è dettata dalla Legge 27 marzo 1992, n. 257 ("Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto").

La Legge ha imposto un generale divieto relativo all'estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione e produzione dell'amianto; il divieto riguarda sia direttamente l'amianto, sia i prodotti che lo contengono.

L'obiettivo della Legge non è solo quello di interdire l'uso dell'amianto, ma anche di regolare e gestire la fase di dismissione ancora presente.

Nel capo primo la Legge detta le disposizioni generali, indicando innanzitutto la sua finalità, che è quella di vietare l'estrazione, l'esportazione, l'importazione, la commercializzazione e la produzione dell'amianto e dei prodotti che lo contengono.

Per la realizzazione di tale obiettivo sono stabilite la dismissione dell'amianto in tutte le condizioni sopra indicate, la definizione delle misure per la decontaminazione e la bonifica dei siti inquinati, l'individuazione dei materiali sostitutivi, la riconversione produttiva delle aziende e il controllo sull'inquinamento (art. 1).

Di seguito la Legge correda di una puntuale definizione i tre termini di cui ha ravvisato la necessità di fornire una puntuale delimitazione dell'ambito di applicazione (art. 2).

Con il termine amianto si intendono sei silicati fibrosi: l'actinolite, l'amosite, l'antofilite, il crisotilo, la crocidolite e la tremolite (sostanze ricavabili dal rinvio all'art. 23 D.Lgs. 277/1992, successivamente sostituito dall'art. 59-ter D.Lgs. 626/1994 e dall'art. 247 D.Lgs. 81/2008, in cui tali fibre sono indicate anche con il rispettivo identificativo numerico CAS).

Dopodiché la norma definisce il significato dell'espressione "utilizzo dell'amianto", che comprende sia la lavorazione del minerale sia la produzione della fibra e delle polveri, nonché dei materiali lavorati, siano essi definibili come matrici friabili (fibre debolmente legate con leganti scarsamente consistenti: es. gesso) oppure come matrici compatte (fibre fortemente legate con leganti consistenti: es. cementi e resine); la definizione è poi posta come una clausola generale o aperta in quanto fa rientrare nel concetto di utilizzo la lavorazione e la produzione di tutti i prodotti che per qualunque ragione hanno potenzialità a immettere nell'ambiente le fibre di amianto, senza alcuna necessità di tipizzare ulteriormente le ipotesi regolate dalla Legge.

Infine, è data la definizione di rifiuti, intendendosi per essi i materiali di scarto, i detriti e le scorie provenienti dalle diverse operazioni considerate (attività estrattive, lavorazioni e tutte le altre sostanze o oggetti dai quali al cessare della destina-

zione d'uso possa derivare dispersione di fibre di amianto in concentrazione superiore al limite di soglia di 0,1 fibre/cm<sup>3</sup>).

La Legge poi considera il fatto che, nonostante il divieto posto dall'art. 1, rimane comunque la possibilità dell'esposizione al rischio nello svolgimento delle attività che possono ancora comportare, soprattutto nei luoghi di lavoro, la presenza dell'amianto (particolarmente nelle attività di bonifica e di smaltimento).

Per tale evenienza l'art. 3 pone il valore limite di esposizione, attualmente fissato indistintamente per tutte le fibre di amianto dall'art. 254 del D.Lgs. 81/2008 in 0,1 fibre per centimetro cubo d'aria (0,1 fibre/cm<sup>3</sup>) equivalenti a 100 fibre per litro d'aria (100 fibre/l); precedentemente il limite era diverso se riferito alla fibra di serpentino, quale amianto crisotilo (0,6 fibre/cm<sup>3</sup>), o alle altre varietà di anfiboli, quali gli amianti di crocidolite e amosite (0,2 fibre/cm<sup>3</sup>).

Il secondo Capo della Legge 257/1992 riguarda il cosiddetto sistema istituzionale, prevedendo l'istituzione presso il Ministero della Salute della "Commissione per la valutazione dei problemi ambientali e dei rischi sanitari connessi all'impiego dell'amianto", regolandone la composizione, i compiti e l'attuazione (artt. 4, 5 e 6).

La Commissione alla sua scadenza non è stata confermata, per cui risulta essere stata soppressa dal DPR 14 maggio 2007, n. 86 ("Regolamento per il riordino degli organismi operanti presso il Ministero della Salute, a norma dell'art. 29 del Decreto Legge 4 luglio 2006, n. 223, convertito, con modificazioni, dalla Legge 4 agosto 2006, n. 248). Il Capo terzo regola gli aspetti relativi alla tutela della salute e dell'ambiente con una disciplina raccolta in cinque articoli (dall'art. 8 all'art. 12), relativi rispettivamente alla classificazione, etichettatura e imballaggio (art. 8, norma di rinvio alla normativa in materia), al controllo sulle dispersioni (art. 9,

che impone alle aziende che nei processi produttivi utilizzano direttamente o indirettamente amianto o che svolgono attività di bonifica e smaltimento l'invio alle autorità amministrative di una relazione annuale sulla quantità e qualità di amianto, sulle attività svolte e sui soggetti esposti, sulle caratteristiche dei prodotti e sulle misure per la tutela della salute e dell'ambiente), alla partecipazione al sistema di vigilanza delle ASL (sia in sede di controllo dei valori limite di concentrazione, sia in sede di monitoraggio delle condizioni dei lavoratori esposti con la relazione annuale da inviare alla Regione: ved. art. 9, comma 2, anche se manca tuttora un raccordo diretto con il D.Lgs. 81/2008, che affida la sorveglianza sanitaria al medico competente e non alla ASL), alla pianificazione regionale (art. 10, concernente i piani di protezione dell'ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica), alla rimozione dell'amianto (art. 12 che, tra l'altro, classifica l'amianto tra i rifiuti speciali, tossici e nocivi in base al grado di pericolosità e a cui è stata data esecuzione, quanto a normative e metodologie tecniche, con il DM 16 settembre 1994 e prevede che le imprese che attuano bonifiche da amianto siano iscritte a un'apposita sezione dell'Albo Gestori Ambientali).

Il Capo quarto e il Capo quinto contengono le disposizioni dirette a individuare le misure di sostegno ai lavoratori (art. 13: trattamento di integrazione salariale, pensionamento anticipato e abbreviazione anzianità contributiva) e alle imprese (art. 14: agevolazioni incentivanti l'innovazione e la riconversione) per le conseguenze derivanti dalla dismissione dell'amianto.

Il sistema sanzionatorio è contenuto nel Capo sesto e concerne la previsione sia di reati contravvenzionali (puniti con la sola ammenda), sia di illeciti amministrativi (puniti sia con la sanzione pecuniaria sia, in caso di reiterazione dell'infrazione, con l'obbligo a carico delle imprese inot-

temperanti di cessare l'attività) [art. 15]; la Legge si chiude con il Capo settimo riguardante gli aspetti finanziari (art. 16).

Per quanto concerne specificamente l'inquinamento ambientale, il D.Lgs. 17 marzo 1995, n. 14 ("Attuazione della Direttiva 87/217/CEE in materia di prevenzione e riduzione dell'inquinamento dell'ambiente causato dall'amianto") ha fissato il valore limite per le emissioni in atmosfera e gli effluenti liquidi.

La valutazione del rischio, l'attività di bonifica, il controllo e la manutenzione dell'amianto installato sono azioni specificamente regolate dal DM 6 settembre 1994 ("Normative e metodologie tecniche di applicazione dell'art. 6, comma 3, e dell'art. 12, comma 2, della Legge 27 marzo 1992, n. 257, relativa alla cessazione dell'impiego dell'amianto"), successivamente integrato dal DM 20 agosto 1999 (come modificato dal DM 25 luglio 2001), che migliora e aggiorna taluni aspetti particolari riguardanti i DPI e gli incapsulanti e sancisce l'obbligatorietà del censimento anche per la presenza di amianto a bordo delle navi.

La normativa citata è poi integrata dal DM 6 settembre 1994 del Ministero della Sanità ("Normative e metodologie tecniche per gli interventi di bonifica", ivi compresi quelli per rendere innocuo l'amianto, previsti dall'art. 5, comma 1, lettera f, della Legge 27 marzo 1992, n. 257, recante "Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto"), il quale nei suoi allegati ha definito le "Normative e metodologie tecniche per la valutazione del rischio, il controllo e la bonifica di siti industriali dimessi", i "Criteri per la manutenzione e l'uso di unità prefabbricate contenenti amianto", i "Criteri per la manutenzione e l'uso di tubazioni e cassoni in cemento-amianto destinati al trasporto e/o al deposito di acqua potabile e non", i "Criteri relativi alla classificazione e all'utilizzo delle 'Pietre verdi' in funzione del loro



contenuto di amianto” e i “Requisiti minimi dei laboratori pubblici e privati che intendono effettuare attività analitiche sull’amianto”.

In questo contesto non può essere omissis il riferimento al DPR 8 agosto 1994 (“Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province Autonome di Trento e Bolzano per l’adozione di piani di protezione, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica dell’ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall’amianto”), che nella gestione della dismissione dell’amianto nelle varie realtà territoriali ha rappresentato il punto di passaggio dal vecchio al nuovo regime, avendo fissato i punti cardini per alcuni degli aspetti operativi più importanti e strategici, come la pianificazione regionale e provinciale per la lotta all’amianto, l’armonizzazione dei piani regionali e provinciali di smaltimento dei rifiuti con quelli di organizzazione dello smaltimento già oggetto di normativa nazionale, i censimenti, la predisposizione delle attività formative specifiche con rilascio di titoli di abilitazione, la comunicazione da parte delle imprese degli avvenuti smaltimenti. Il DPR 8 agosto 1994 prevede altresì il trasferimento di informazioni dalle aziende sanitarie alle Regioni (art. 7 comma 2 e art. 9 comma 4), senza peraltro fornire le necessarie disposizioni per rendere omogenee e uniformi le raccolte di dati necessari a rendere utile, leggibile e fruibile l’esito del lavoro. Una disposizione particolare è poi contenuta nell’art. 227 del D.Lgs. 3 aprile 2006, n. 152 (“Norme in materia ambientale”), laddove affronta la gestione dei rifiuti contenenti amianto, per il cui recupero restano valide le norme contenute nel DM 29 luglio 2004 (“Regolamento relativo alla determinazione e disciplina delle attività di recupero dei prodotti e beni di amianto e contenenti amianto”), il cui disciplinare tecnico regola appunto la gestione, destinazione, ricopertura e trattamento dei rifiuti contenenti amianto.

In verità non è questa l’unica norma del D.Lgs. 152/2006 a occuparsi di amianto, in quanto la materia trova una più complessiva considerazione nella parte IV (“Norme in materia di gestione dei rifiuti e di bonifica dei siti inquinati”, il cui campo di applicazione è definito dall’art. 177 anche con riferimento ai rifiuti contenenti amianto) e, specificamente, nell’art. 195, comma 2 let. d-), che rimette alla competenza dello Stato, da esercitarsi mediante decreto interministeriale, “la determinazione e la disciplina delle attività di recupero dei prodotti di amianto e dei beni e dei prodotti contenenti amianto”, nell’art. 221, che impone l’iscrizione all’Albo nazionale dei gestori ambientali come requisito per lo svolgimento delle attività di bonifica dei beni contenenti amianto e l’obbligo per queste imprese di prestare garanzia finanziaria in favore della Regione in occasione di ogni intervento di bonifica.

Il D.Lgs. 3 dicembre 2010, n. 205 (“Disposizioni di attuazione della Direttiva 2008/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 19 novembre 2008 relativa ai rifiuti e che abroga alcune Direttive”), relativamente al trattamento e gestione dei rifiuti comprende l’amianto negli elenchi dei rifiuti pericolosi (Decisione Commissione CEE 2000/532/CE 3 maggio 2000) [Allegato D], considerandolo in relazione a più fattispecie: rifiuti della lavorazione dell’amianto (06.13.04); rifiuti dei processi elettrolitici contenenti amianto (06.07.01); rifiuti della fabbricazione di cemento-amianto contenenti amianto (10.13.09) e diversi (10.13.10); imballaggi metallici contenenti matrici solide porose (come l’amianto), compresi i contenitori a pressione vuoti (15.10.11); pastiglie per freni, contenenti amianto (16.01.11); apparecchiature fuori uso contenenti amianto in fibre libere (16.02.12); materiali isolanti e materiali da costruzione contenenti amianto (17.06).

Un accenno meritano il DPCM 10 dicembre

2002, n. 308, con il quale è stato istituito il registro nazionale dei casi di mesotelioma asbesto-correlati, e il DM 18 marzo 2003, n. 101, con il quale sono stati fissati i criteri per le mappature delle aree nelle zone dei territori nazionali interessate dalla presenza dell'amianto (art. 20 Legge 23 marzo 2001, n. 91, che ha finalizzato la mappatura al censimento dell'amianto per gli interventi di bonifica).

Questa rapida analisi della principale normativa in materia, sommariamente diretta a evidenziarne il contenuto, non è esaustiva di tutte le fonti, per le quali, ai fini di un monitoraggio più completo, si fa rinvio all'elencazione allegata e, soprattutto, agli approfondimenti contenuti nei singoli capitoli.

### **Gli ambienti di lavoro: le fonti comunitarie e l'evoluzione del quadro normativo**

Per quanto concerne gli ambienti di lavoro, gli effetti nocivi dell'amianto sono noti da tempo e a essi il legislatore ha fatto riferimento sin dall'inizio del XX secolo postulandone la pericolosità nel Reale Decreto del 14 giugno 1909, n. 442, in materia di lavori insalubri cui non potevano essere addetti donne e fanciulli, divieto costantemente tenuto fermo nel tempo (RD 1720/1936 e successivi).

Facendo riferimento alla più risalente normativa in materia di sicurezza sul lavoro, per costante interpretazione giurisprudenziale, si ritiene che il DPR 19 marzo 1956, n. 303 (rimasto vigente fino all'entrata in vigore del D.Lgs. 81/2008, che ne ha sancito l'abrogazione pressoché totale), pur senza alcun riferimento specifico all'amianto, conteneva disposizioni che potevano trovare applicazione, quanto alle misure igieniche previste a tutela dei lavoratori, anche nei confronti di tale fibra.

Nello specifico si trattava dell'art. 21, a norma del quale, in relazione alla difesa dalle polveri, il

datore di lavoro era obbligato ad adottare tutte le misure idonee a impedirne o ridurne lo sviluppo e la diffusione nell'ambiente di lavoro, disponendo poi tutte le prescrizioni per la prevenzione o protezione dei lavoratori.

Si tratta comunque di una norma che sovente, per vedersi ampliata la portata applicativa, ha avuto necessità di sorreggersi ad altre norme; particolarmente l'art. 2087 c.c. come norma di chiusura del sistema prevenzionistico (cfr, ex plurimis, Cass. civ., sez. lav., 23 settembre 2010, n. 20142), ovvero gli artt. 377 e 387 DPR 27 aprile 1955, n. 547, in ordine ai mezzi di protezione per i lavoratori esposti a rischi specifici da inalazioni pericolose.

L'art. 21 DPR 303/1956, pur non più vigente, continua a svolgere una funzione regolativa indiretta per la continuità di tale disposizioni con quelle successivamente adottate dal legislatore, sia nel D.Lgs. 277/1991 sia nel D.Lgs. 626/1994 che nel D.Lgs. 81/2008 (Cass. pen., sez. III, 10 ottobre 2008, n. 41367).

Questa normativa nel tempo ha dovuto coesistere, prima, e soccombere, poi, con la graduale evoluzione della disciplina in conseguenza del recepimento progressivo della normativa comunitaria costruita non più sul modello prescrittivo (o precettivo) proprio dei Decreti delegati attuativi della Legge 12 febbraio 1955, n. 51, bensì su quello pianificatorio o procedimentalizzato compiutamente imposto in via generale dalla Direttiva-quadro 89/391/CEE.

In conseguenza di ciò, un primo intervento organico in materia secondo il modello comunitario di normativa di sicurezza (come detto, quello cosiddetto pianificatorio o procedimentalizzato in luogo di quello cosiddetto precettivo o prescrittivo) è rappresentato dal D.Lgs. 15 agosto 1991, n. 277 ("Attuazione delle direttive n. 80/1107/CEE, n. 82/605/CEE, n. 83/477/CEE, n. 86/188/CEE e n. 88/642/CEE, in materia di protezione dei la-

voratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro, a norma dell'art. 7 della Legge 30 luglio 1990, n. 212").

Questa prima normativa nazionale, di recepimento delle Direttive sopra indicate, fa riferimento innanzitutto alla Direttiva del Consiglio 80/1107/CEE del 27 novembre 1980 (modificata dalla Direttiva 88/642/CEE del 16 dicembre 1988), che, nel quadro generale della protezione dei lavoratori esposti ad agenti nocivi chimici, fisici e biologici, pone tra gli agenti cui si riferiscono le sue disposizioni anche l'amianto, imponendo essenzialmente un principio di cautela, cioè, nel caso in cui non sia possibile evitare l'esposizione, quello dell'esposizione al livello ragionevolmente più basso. Gli ambiti di interventi richiamati nella Direttiva sono tutti finalizzati alla prevenzione (soprattutto primaria) dei rischi derivanti dall'esposizione all'amianto e alla protezione dei lavoratori, prevedendo una serie di misure tutte funzionali a tale obiettivo, tra le quali, a titolo non esaustivo, si possono menzionare la sorveglianza sanitaria e la consultazione e l'informazione, disponendo poi una serie di prescrizioni da recepire nella normativa nazionale dirette a limitare l'esposizione al fattore di rischio (utilizzazione limitata dell'agente e contenimento al minimo del numero dei lavoratori esposti), a definire le misure di garanzia (fissazione di valori limite, definizione di procedure e metodi di lavoro, previsione di misure di protezione collettiva e individuale, nonché di misure igieniche), l'informazione sui rischi e sulle precauzioni, il controllo della salute, la registrazione dei dati relativi all'esposizione, il sistema di emergenza, il divieto di uso dell'agente nel caso in cui non sia possibile garantire la protezione.

Si tratta di prescrizioni che si ritroveranno anche nelle successive Direttive in materia, mancando però l'elemento essenziale che formerà il perno o lo snodo

del sistema di tutela della salute-sicurezza sul lavoro nelle successive Direttive: la valutazione del rischio (o quantomeno la sua autonoma valenza).

Questa Direttiva-quadro ha poi rinviato a singole Direttive particolari il compito di dettare disposizioni specifiche di settore (vedi art. 8).

Per quanto concerne l'amianto è stata emanata la direttiva del Consiglio 83/477/CEE del 19 settembre 1983 (seconda Direttiva particolare), che, dopo aver definito la sua finalità e il campo di applicazione, ha istituito l'obbligo di valutazione del rischio per stabilire la natura e il grado di esposizione, la soglia limite di concentrazione, il sistema di notifica, le misure per la riduzione dell'esposizione al minimo in relazione alla quantità di amianto, al numero di lavoratori esposti e ai processi lavorativi, ai metodi di misurazione e campionamento, nonché di valutazione dei dati, all'accertamento delle cause di superamento del limite di soglia e alle misure di protezione, alla predisposizione del piano prima dell'inizio dei lavori di demolizione o rimozione dell'amianto, alle misure di protezione individuale e igiene, alla sorveglianza sanitaria preventiva e periodica e al registro dei mesoteliomi.

A questo complesso di Direttive, per quanto concerne nello specifico l'amianto, è stata data attuazione, come detto, con un primo intervento provvisorio con l'ordinanza del Ministero della Sanità 26 giugno 1986, contenente disposizioni per la restrizione all'immissione sul mercato e all'uso della crocidolite e dei prodotti che la contengono: si tratta di prime disposizioni sicuramente importanti in materia, ma altrettanto sicuramente poco incisive, in quanto le relative restrizioni non pongono un divieto assoluto di immissione in commercio e uso dell'amianto, sia per la limitazione a un solo tipo di asbesto, sia perché sono molte le deroghe per quanto concerne il campo di applicazione e quello di utilizzazione.

Senza soffermarsi su questo e altri interventi provvisori e parziali, un intervento organico e sistematico per recepire compiutamente la normativa comunitaria sopraggiunge solo diversi anni dopo dal termine ultimo per il loro recepimento (oltre 7 anni e dopo una procedura di infrazione, la n. 240/89 definita con condanna a carico dello Stato italiano a seguito della sentenza della Corte di Giustizia del 13 dicembre 1990) e si rinviene nel Capo III del citato D.Lgs. 277/1991, il quale in 16 articoli (da art. 22 ad art. 37) ha regolato un complesso eterogeneo di aspetti, anche oltre quelli stabiliti dalla normativa comunitaria (attività soggette, definizioni, valutazione del rischio, notifica, informazione dei lavoratori, misure tecniche, organizzative e procedurali, misure igieniche, controllo sanitario, controllo dell'esposizione dei lavoratori, superamento dei valori limite di esposizione, operazioni lavorative particolari, lavori di demolizione e di rimozione dell'amianto, registro dei tumori e attività vietate).

Il Parlamento e il Consiglio dell'Unione con la Direttiva 2003/18/CE del 27 marzo 2003 hanno nuovamente modificato la normativa sulla base dell'evoluzione degli studi in materia, tenendo conto peraltro di diversi altri fattori che nel frattempo hanno comportato la modificazione del quadro fattuale su cui intervenire: le ulteriori restrizioni per l'uso e l'immissione sul mercato delle sostanze pericolose, l'estensione della tutela ai settori esclusi, la più chiara definizione delle fibre, l'adattamento del sistema di notifica alle nuove situazioni di lavoro, il divieto di lavorazioni per le quali il livello di esposizione è elevato e difficile da prevenire, la metodologia di campionamento e misurazione delle fibre, la riduzione dei valori limite di esposizione professionale, la qualificazione delle imprese che provvedono alla demolizione e rimozione dell'amianto, la formazione specifica dei lavoratori addetti, la revisione del

contenuto delle cartelle sanitarie e dei registri, la sorveglianza clinica dei lavoratori esposti ecc.

Alla Direttiva è stata data attuazione con il D.Lgs. 27 maggio 2006, n. 257, che ha introdotto le conseguenti modifiche al D.Lgs. 626/1994, aggiungendo il Titolo VI-bis ("Protezione dei lavoratori contro i rischi connessi all'esposizione ad amianto") [artt. da 59-bis a 59-septiesdecies], che, per ciascun punto della Direttiva, ha dettato le relative disposizioni seguendone lo schema: individuazione della presenza di amianto, valutazione del rischio, notifica, misure di prevenzione e protezione, misure igieniche, controllo dell'esposizione, valore limite, operazioni lavorative particolari, lavori di demolizione e rimozione dell'amianto, informazione dei lavoratori, formazione dei lavoratori, sorveglianza sanitaria, registro esposizioni e cartelle sanitarie e di rischio, mesoteliomi.

Tutta questa normativa è successivamente confluita nel Capo III del Titolo IX del D.Lgs. 8 aprile 2008, n. 81, le cui disposizioni, successivamente aggiornate con il D.Lgs. 106 del 3 agosto 2009, tengono anticipatamente conto di quella che a oggi è l'ultima Direttiva in materia amianto (Direttiva 2009/148/CE del 30 novembre 2009), che ha provveduto a codificare la Direttiva 83/477/CEE con le sue successive modificazioni e la cui finalità è quella di riordinare la disciplina in materia senza apportare modificazioni tali da richiedere un nuovo atto di recepimento.

### **Sicurezza sul lavoro: rassegna della normativa vigente**

La normativa in materia di esposizione professionale all'amianto è stata razionalizzata e semplificata mediante la raccolta di tutte le disposizioni normative vigenti in un unico testo normativo: il D.Lgs. 8 aprile 2008, n. 81, successivamente integrato e modificato dal D.Lgs. 3 agosto 2009, n.

106, recante disposizioni per l'“Attuazione dell'art. 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro”.

La contestualizzazione della disciplina in un unico testo normativo ha fornito ordine sistematico a una serie di disposizioni di cui si imponeva ormai una pressante esigenza di coordinamento, cui il legislatore ha fatto fronte con la sua raccolta unitaria in un unico testo, impropriamente detto Testo Unico Sicurezza sul Lavoro (TULS).

La normativa, pur interagendo con le disposizioni contenute nella parte generale (con le quali ogni altra parte del TULS deve raccordarsi), è inserita nella parte speciale, in particolare nel Titolo IX dedicato alle “Sostanze pericolose”, insieme alla protezione da agenti chimici (Capo I) e da agenti cancerogeni e mutageni (Capo II).

Della “protezione dai rischi connessi all'amianto” si occupa il Capo III, negli artt. da 246 a 265, seguendo sostanzialmente il paradigma della parte generale (valutazione del rischio e pianificazione della sicurezza; informazione e formazione; sorveglianza sanitaria; partecipazione).

Le disposizioni che regolano il rischio amianto sono ripartite in due Sezioni: la prima, sulle disposizioni generali; la seconda, sugli obblighi del datore di lavoro.

Il Capo IV del Titolo si occupa, invece, delle sanzioni: si tratta di un corpo normativo (da art. 262 ad art. 265) comune ai tre Capi.

Come detto, la Sezione I è dedicata alle disposizioni generali, riguardanti rispettivamente il campo di applicazione (art. 246) e le definizioni (art. 247).

L'art. 246, nel definire il campo di applicazione della normativa in esame, definisce chiaramente il suo ambito operativo: le disposizioni contenute nel Capo IV, quelle relative appunto alla protezione dal rischio amianto, si pongono nella cornice della

Legge 257/1992, ossia all'interno delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto.

Pertanto, fermo restando il divieto posto dall'art. 1, comma 2, della citata Legge in ordine all'estrazione, importazione, commercializzazione e produzione di amianto o di prodotti contenenti detta sostanza, la normativa specifica di sicurezza sul lavoro, senza legittimare alcuna deroga a tale divieto, si applica a tutte le ipotesi in cui il lavoratore, per effetto delle attività ancora consentite (es. manutenzione, rimozione, smaltimento, bonifica ecc. dell'amianto esistente o di prodotti contenenti amianto ancora in circolazione), risulti essere esposto a rischio amianto.

La parte dedicata alla normativa generale è completata dall'art. 247, il quale si limita a fornire l'indicazione della tipologia delle fibre di amianto prese in considerazione dal TU sicurezza (si tratta dei seguenti silicati fibrosi: actinolite; amosite; antofillite; crisotilo; crocidolite).

Molto più consistente è la sezione delle norme dedicate agli obblighi del datore di lavoro (posti a suo carico in aggiunta a quelli generali che già gli incombono per effetto delle disposizioni comuni). Innanzitutto in questo settore opera un concetto di valutazione del rischio più specifico rispetto a quello generale cui fa richiamo l'art. 16 TU, pur rimanendo la valutazione del rischio entro lo schema stabilito dall'art. 28 TU.

La norma che contiene disposizioni speciali in materia è l'art. 249, a norma del quale il rischio amianto forma oggetto di valutazione all'interno del documento generale (art. 28), in cui sono presi in considerazione i seguenti elementi: la natura del rischio, il grado dell'esposizione e le misure di prevenzione e protezione da attuare.

Questa valutazione deve essere ripetuta in caso di modifiche che possano comportare un mutamento significativo dell'esposizione dei lavoratori all'amianto.

L'art. 250 istituisce il sistema della cosiddetta notifica, adempimento attraverso cui il datore di lavoro, ogni volta che inizia una lavorazione che può comportare esposizione a rischio amianto o nel corso delle lavorazioni aumenti tale rischio già censito e denunciato, provvede a comunicare all'organo di vigilanza competente per territorio una serie di elementi necessari a consentire la valutazione della corretta osservanza delle disposizioni in materia e l'attuazione dell'attività di controllo (ubicazione del cantiere, tipologia e quantità di amianto manipolato, attività e procedimenti applicati, numero dei lavoratori interessati, data di inizio e durata dei lavori, misure adottate per limitare l'esposizione); la denuncia deve essere resa accessibile ai lavoratori e ai loro rappresentanti.

In presenza del rischio amianto il datore di lavoro è tenuto ad adottare tutte le misure che consentono di contenerne al minimo la presenza, fornendo prevalenza al principio dell'eliminazione o riduzione del rischio alla fonte.

Le prescrizioni relative alle misure di prevenzione e protezione sono contenute nell'art. 251 TU e sostanzialmente riguardano i seguenti aspetti: riduzione al minimo essenziale degli operatori esposti; utilizzazione di dispositivi di protezione individuale per le vie respiratorie con un fattore di protezione operativo adeguato alla concentrazione di amianto nell'aria; osservanza di adeguati intervalli di riposo; preventiva e idonea decontaminazione in caso di accesso alle aree riservate al riposo; organizzazione dei processi produttivi in modo da non creare produzione o dispersione nell'aria di polvere di amianto; pulizia e manutenzione dei locali interessati direttamente o indirettamente alla lavorazione dell'amianto; stoccaggio e rapporto di materiali contenenti amianto in imballaggi chiusi; raccolta e rimozione immediata dei rifiuti contenenti amianto in imballaggi adeguati

con etichettatura indicante il contenuto; trattamento dei rifiuti come rifiuti pericolosi.

Per quanto riguarda specificamente i dispositivi di protezione individuale, la normativa in questione deve essere coordinata con il D.Lgs. 4 dicembre 1992, n. 475 ("Attuazione della Direttiva 89/686/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1989, in materia di ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi di protezione individuale"), il quale per il rischio derivante dall'esposizione a inalazione di sostanze pericolose stabilisce requisiti supplementari specifici per la protezione respiratoria (Allegato II.3.10.1).

Il TU definisce anche le misure di igiene relativamente ai luoghi di lavoro (delimitazione e contrassegno delle aree, accessibilità riservata e divieto di fumare), alle aree ricreative e agli impianti sanitari (zone speciali prive di rischio di contaminazione riservate al ristoro, impianti sanitari con docce), agli indumenti di lavoro e dispositivi di protezione (messa a disposizione di indumenti e dispositivi di protezione individuale adeguati, che devono restare all'interno dell'azienda e custoditi in luoghi appositi, separati da quelli in cui sono riposti gli abiti civili; lavaggio all'interno o tramite ditte specializzate ecc.), ai locali di custodia (appositi per l'equipaggiamento protettivo, da controllare e pulire dopo ogni utilizzazione e sostituire prima dell'ulteriore uso in caso di difetto o deterioramento).

Per quanto concerne l'esposizione consentita il criterio utilizzato è quello della soglia massima, valore, come detto, fissato allo 0,1 fibre per centimetro cubo d'aria, concentrazione calcolata sulla media ponderata del riferimento temporale di 8 ore (art. 254).

Le modalità di controllo si basano sul campionamento dell'aria mediante prelievi eseguiti da personale qualificato e successivamente analizzati da laboratori autorizzati ai sensi del DM 14 maggio 1996; nella fase preliminare al campionamento



sono coinvolti i lavoratori e i loro rappresentanti, che devono essere consultati.

Nell'arco delle 8 ore il campionamento deve consentire la raccolta di dati sufficienti a definire un'esposizione rappresentativa (il campione medio deve essere attendibile).

Al superamento del limite, verificandosi un'esposizione qualificata all'amianto, scatta per il datore di lavoro l'obbligo di adottare tempestivamente le misure di contrasto; il lavoro nella zona in cui si è verificato il superamento della soglia è interdetto, salvo che non vengano adottate adeguate misure di protezione per i lavoratori esposti, la cui efficacia è verificata tramite nuova misurazione da eseguire immediatamente per accertare il nuovo livello di concentrazione di fibre di amianto nell'aria.

La normativa prende in considerazione anche l'ipotesi in cui il rientro al di sotto della soglia limite non sia possibile; in questa evenienza è previsto l'obbligo dell'uso del dispositivo di protezione individuale delle vie respiratorie, in modo da riportare il valore di fibre inalabili entro il 10% della soglia limite (0,01 fibre/cm<sup>3</sup>, cioè un decimo del valore limite); l'uso del DPI deve essere intervallato da adeguati periodi di riposo e l'accesso alle aree di riposo deve essere proceduto da idonea decontaminazione.

È prevista anche l'ipotesi in cui, per operazioni lavorative particolari, la soglia di concentrazione di amianto venga superata nonostante l'adozione delle misure tecniche di prevenzione: in questo caso il datore di lavoro deve adottare le misure di protezione per gli addetti, quantomeno fornendo ai lavoratori i dispositivi di protezione individuali prescritti dalla normativa speciale, informando con apposita cartellonistica la presenza del rischio, adottando le misure necessarie a evitare la dispersione delle fibre fuori da tale ambito o ambiente di lavoro, consultando in via preventiva i rappre-

sentanti dei lavoratori per la sicurezza per l'individuazione delle misure da adottare (art. 255).

Una disciplina specifica è dettata per le operazioni di demolizione e rimozione dell'amianto, operazioni che possono essere eseguite solo da aziende autorizzate ai sensi del D.Lgs. 152/2006.

Fondamentale per lo svolgimento di tale attività, la normativa prescrive la predisposizione di un piano di lavoro, il cui contenuto è prescritto dall'art. 256, la cui finalità è definire le misure di sicurezza per i lavoratori esposti e di protezione dell'ambiente esterno.

L'idoneità del piano è verificata in via preventiva dagli organi di vigilanza con il meccanismo del silenzio-assenso: se entro 30 giorni l'organo di verifica non formula rilievi (richiesta di modifica o integrazione, ovvero rilascio di prescrizione operativa) il datore di lavoro può iniziare i lavori; in caso contrario, prima di iniziare i lavori dovrà adeguare il piano a quanto prescritto dall'autorità.

Deve ritenersi che, nell'ipotesi di riscontrata idoneità del piano successivamente all'inizio dei lavori (cosa possibile soprattutto nel caso, molto delicato, in cui l'organo di vigilanza ometta di esaminare il piano o non ne definisca la valutazione prima del termine sospensivo dell'inizio dei lavori), l'autorità (anche operando in sede di autotutela secondo i dettami della Legge 241/1990) possa disporre in ogni momento (anche con misure contingibili e urgenti in caso di urgenza qualificata) tutti i provvedimenti necessari alla regolarizzazione, ovvero alla tutela della salute e dell'ambiente, compresa la sospensione o cessazione dei lavori e la messa in sicurezza del cantiere per le finalità che qui interessano (per la sicurezza sul lavoro si ritiene utile fare richiamo del D.Lgs. 758/1994 e del sistema delle prescrizioni di cui all'art. 20 ss.).

Comunque, pur nel silenzio della Legge, si deve ricordare che il silenzio-assenso, per la sua natura provvedimentale, comporta sempre l'obbligo per



la PA di esaminare il piano e di dare svolgimento alla relativa fase istruttoria; per dare evidenza procedimentale alla sua attività si ritiene che nel caso di specie sull'amministrazione incomba un obbligo qualificato di comunicazione dell'avvio del procedimento (art. 7 Legge 241/1990), la cui funzione dovrebbe essere non solo quella generale affidata dal legislatore a tale istituto a tutela della posizione dei destinatari di essa (art. 7 Legge 241/1990), ma, stante la delicatezza della materia e la natura degli interessi coinvolti, anche quella di rispondere all'interesse generale della collettività che il silenzio-assenso sia la risultante finale di un procedimento effettivamente avviato e definito. In proposito, qualora la Legge già non possa essere interpretata nel senso che dalla comunicazione di avvio del procedimento decorre il termine per la formazione del silenzio-assenso, sarebbe opportuno un intervento normativo in tal senso.

Il termine di franchigia per l'inizio dei lavori non si osserva nel caso in cui ricorrano ragioni d'urgenza: in questa ipotesi, salvo l'obbligo di denuncia dell'inizio dei lavori, il datore di lavoro può operare immediatamente, essendo nell'evidenza della contingenza esonerato dall'osservanza del preventivo obbligo della pianificazione dei lavori e delle misure di sicurezza.

La vigente normativa pone particolare attenzione anche all'informazione dei lavoratori, arricchendo il già corposo sistema generale di cui all'art. 36 TU, con ulteriori disposizioni specificamente poste per la fattispecie particolare (art. 256).

L'informazione riguarda particolarmente la specificità del rischio in relazione all'esposizione alla sostanza in questione, alle misure di igiene, all'uso e pulizia degli indumenti protettivi e dei dispositivi di protezione individuale, alle misure di precauzioni per la riduzione al minimo dell'esposizione, in più i lavoratori devono essere informati della prescrizione da parte dell'ordinamento di un limite

di soglia di concentrazione e della necessità del suo monitoraggio (art. 257, comma 1).

L'informazione dei lavoratori opera non solo in senso statico, ma riguarda anche la fase di svolgimento dell'attività, in quanto allo stesso devono essere fornite informazioni circa lo stato dell'ambiente di lavoro e dei risultati del suo monitoraggio (informazione dinamica); in particolare, è previsto che i lavoratori e i loro rappresentanti siano informati il prima possibile del superamento del limite di soglia e delle loro cause, nonché delle misure adottate (eventualmente concordate preventivamente con i lavoratori e i rappresentanti se a ciò non ostano ragioni di urgenza, favorendone dunque la compartecipazione) [art. 257, comma 2]. Specularità e integrazione rispetto a quanto stabilito dalla normativa generale sono previste anche per la formazione specifica dei lavoratori, che deve essere sufficiente, adeguata e periodica (cioè ripetuta a intervalli regolari); la formazione deve riguardare: la conoscenza dell'amianto e dei suoi effetti sulla salute, nonché l'interazione con il tabagismo; i prodotti che lo contengono o possono contenerlo; le operazioni che possono comportare esposizione al rischio e la funzione dei controlli per ridurre al minimo l'esposizione; le procedure di lavoro e l'utilizzo degli strumenti; i dispositivi di protezione individuale; le procedure di emergenza e di decontaminazione; l'eliminazione dei rifiuti; la sorveglianza sanitaria (art. 258).

Per poter essere addetti alle lavorazioni comportanti esposizioni ad amianto (sia per la rimozione e lo smaltimento, sia per la bonifica delle aree) è necessario essere in possesso di apposita abilitazione, che si acquisisce a seguito della frequenza di appositi corsi di formazione professionale (art. 10, comma 2 lett. h, Legge 257/1992 e DPR 8 agosto 1994, specialmente l'art. 10) [art. 258 ult. comma]. La sorveglianza sanitaria si attua sia mediante visite preventive sia mediante visite periodiche e deve es-

sere estesa anche al periodo successivo alla cessazione dell'esposizione al fattore di rischio (con l'unico limite della cessazione del rapporto di lavoro); l'indagine del medico competente deve essere orientata anche a verificare l'idoneità del lavoratore all'uso dei dispositivi di protezione respiratoria (se iscritti nel registro degli esposti, anche dopo la cessazione del rapporto di lavoro) [art. 259].

La norma indica anche le modalità attraverso cui il medico competente deve provvedere agli accertamenti sanitari; per quanto concerne, invece, il lavoratore non più esposto ad amianto per cessazione del rapporto di lavoro, in mancanza di una specifica previsione in materia, cessato l'obbligo di sorveglianza sanitaria in capo al datore di lavoro, deve ritenersi che esso è preso in carico dal Servizio Sanitario Nazionale (senza specifica copertura finanziaria, che potrebbe essere invece assicurata, per esempio, dal Fondo per le vittime dell'amianto o nell'ambito della Legge 257/1992).

In caso di rilevato superamento del limite di soglia di concentrazione dell'amianto con esposizione non prevedibile, i lavoratori esposti sono iscritti nel registro delle esposizioni per gli agenti cancerogeni e mutageni previsto dall'art. 243, inviandone copia all'organo di vigilanza e al competente dipartimento territoriale dell'Ispesl presso l'INAIL (Ente cui deve essere inviata dal medico competente la cartella sanitaria e di rischio all'atto della cessazione del rapporto di lavoro, alla cui conservazione l'Ente è tenuto per 40 anni dalla cessazione dell'esposizione). L'accertamento di mesotelioma è soggetto al sistema di monitoraggio con annotazione nel registro dei tumori di cui all'art. 242 (art. 261).

Un problema specifico riguarda le esposizioni occasionali e di debole intensità (ESEDI), cui fa riferimento l'art. 249 TULS, che si hanno nelle ipotesi in cui vi è nell'ambiente presenza di amianto in concentrazione contenuta entro il limite di soglia. La scelta del legislatore è stata quella di estendere

a questa categoria di esposizione il trattamento giuridico previsto per l'esposizione sopra soglia, adeguandone però la disciplina alla specificità della situazione regolata, ossia dichiarando inapplicabili alla fattispecie alcune disposizioni eventualmente incompatibili o la cui applicazione non sarebbe giustificata dall'irrelevanza del livello di rischio.

In particolare, l'esonero riguarda l'obbligo di notifica preventiva all'organo di vigilanza dell'inizio dei lavori e il corredo dei relativi adempimenti (art. 250), l'adozione delle misure di prevenzione e di protezione, in quanto la concentrazione sotto soglia è un fatto preesistente tale da non richiedere interventi ulteriori per la riduzione al minimo dell'esposizione (art. 251), nonché la sorveglianza sanitaria (artt. 259 e 260, comma 1).

L'inapplicabilità delle dette disposizioni è comunque limitata ai soli casi espressamente stabiliti dall'art. 249: attività brevi non continuative di manutenzione su materiali non friabili; lavori di rimozione senza deterioramento di materiali non degradati contenenti fibre di amianto legate a una matrice; incapsulamento e confinamento di materiale in buono stato contenente amianto; sorveglianza e controllo dell'aria, compreso il prelievo dei campioni, ai fini dell'individuazione della presenza di amianto in un determinato materiale.

In tutte le altre ipotesi, non ricorrendo la causale dell'esonero, la normativa trova integrale applicazione, senza alcuna distinzione tra esposizioni occasionali ed esposizioni stabili.

Alcune istruzioni in merito sono state fornite dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali con la Circolare 25 gennaio 2011, rendendo noti gli orientamenti pratici resi in proposito dalla Commissione consultiva permanente per la salute e la sicurezza sul lavoro nella seduta del 15 dicembre 2010.

Tali orientamenti sono così massimabili: per attività ESEDI si intende quella che è effettuata per un massimo di 60 ore nell'arco di un anno per non

più di 2 volte al mese ed è di durata non superiore a 4 ore (tempi calcolati al lordo di quelli impiegati per la pulizia, la decontaminazione e messa in sicurezza), sempre che l'esposizione sia contenuta nei limiti massimi di 10 fibre/litro; il numero di operatori impiegati è al massimo di 3, salvo che l'intervento richieda un numero superiore di operatori (però sempre limitato al minimo indispensabile).

La Commissione ha anche fornito un primo elenco, evidentemente non esaustivo, delle attività ESEDI, raccomandando in ogni caso l'osservanza dell'art. 249, comma 2, dell'art. 258 e dell'art. 252 TULS.

Il quadro normativo è completato dal sistema sanzionatorio, che eleva a reati contravvenzionali pressoché tutte le violazioni in materia (nello specifico si tratta degli artt. 262 e 263).

Innanzitutto sono previste sanzioni per il datore di lavoro con l'arresto (da 3 a 6 mesi) alternativo all'ammenda (da 2500 a 6400 euro) in caso di mancata valutazione del rischio (art. 249); medesima sanzione è stabilita a carico del datore di lavoro e del dirigente in caso di omissione degli adempimenti relativi all'individuazione della presenza dell'amianto (art. 248), di omessa notifica (art. 250), di mancata adozione delle misure di prevenzione e protezione (art. 251), delle misure igieniche (art. 252) e del controllo dell'esposizione e rispetto del valore limite (253 e 254), mancata osservanza delle disposizioni per le lavorazioni particolari (art. 255), per inosservanza delle norme in materia di demolizione e rimozione dell'amianto (art. 256), per mancata informazione e formazione dei dipendenti (artt. 257 e 258), per inosservanza delle disposizioni sulla sorveglianza sanitaria (artt. 259 e 260).

Per il datore di lavoro e il dirigente sanzioni minori (arresto fino a 3 mesi o ammenda da 800 a 2000 euro) sono stabilite in caso di irregolarità nella notifica (art. 250) e di mancato invio o messa a

disposizione del piano di lavoro rispettivamente all'organo di vigilanza e dei lavoratori (art. 256). Sono invece puniti con la sola sanzione amministrativa pecuniaria (da 500 a 1800 euro) l'omessa consultazione dei lavoratori in occasione del campionamento per il controllo dell'esposizione (art. 253) e il mancato invio all'Ispesl della cartella sanitaria e di rischio (art. 260).

Le violazioni del preposto assumono rilievo, con l'arresto fino a 2 mesi o l'ammenda da 400 a 1600 euro, in soli due casi: mancata individuazione della presenza di amianto (art. 248) e inosservanze in ordine al rispetto del valore (art. 254).

Queste sono le disposizioni sanzionatorie che riguardano specificamente la violazione delle disposizioni contenute nel Capo relativo alla protezione dei rischi connessi all'esposizione all'amianto, disposizioni però che devono poi essere coordinate con quelle del sistema sanzionatorio generale (Titolo I – capo IV: sanzioni penali) e particolare (quello stabilito per l'intero Titolo IX riguardante le sostanze pericolose), rispetto cui le norme richiamate sono concentriche.

### **La tutela assistenziale e previdenziale: l'assicurazione contro gli infortuni e le malattie professionali**

È stato visto che la nocività dell'asbesto a seguito del suo impiego nelle attività lavorative è un dato noto da tempo: il fatto che l'asbestosi sia stata compresa con una specifica disciplina ed evidenza nell'assicurazione contro le malattie professionali è indice del riconoscimento da parte del legislatore della sua particolare gravità e rilevanza sociale.

La legislazione infortunistica riconduce la tutela contro l'asbestosi all'interno della tipica assicurazione sociale differenziandone la posizione nell'ambito della categoria generale delle malattie professionali.

Per tale fattispecie, infatti, è stata dettata una disciplina particolare, per diversi aspetti distinta da quella generale posta per le tecnopatie, pur muovendosi nel rispetto della comune matrice designata dall'art. 3 DPR 1124/1965 per tutte le malattie professionali.

L'inclusione nella tutela contro le malattie professionali dell'asbestosi è relativamente più recente rispetto all'istituzione dell'assicurazione sociale nel settore degli infortuni sul lavoro; infatti, è solo con la Legge 22 aprile 1943, n. 455, che il legislatore contestualmente ha esteso l'assicurazione contro le malattie professionali alla silicosi e all'asbestosi, fornendone anche una definizione (vedi art. 4).

Queste norme sono poi confluite nel TU delle disposizioni per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali (DPR 30 giugno 1965, n. 1124), che, nella sua originaria formulazione, si occupava di asbestosi, sempre unitamente alla silicosi, nell'art. 142 ss., riconoscendola come malattia tabellata.

La disciplina è stata successivamente riformulata dalla Legge 27 dicembre 1975, n. 780, che ha abrogato gli artt. 142 e 143 del TU (gli articoli relativi alla definizione di asbestosi e silicosi considerate ai fini assicurativi), per cui le disposizioni vigenti in materia sono quelle contenute nel Capo VIII del Titolo I (artt. da 144 a 177).

L'effetto più importante di tale novella normativa è quello di aver abolito la definizione legale di asbestosi e di averne stabilito presupposti di indennizzabilità meno restrittivi rispetto a quelli stabiliti in generale per tutte le altre malattie professionali, richiedendo quale presupposto il solo fatto che essa sia stata contratta nell'esercizio dei lavori morbigeni e non a causa di essi.

Attualmente, a norma dell'art. 144 l'asbestosi è inclusa nell'assicurazione obbligatoria per le malattie professionali e le prestazioni assicurative sono dovute sia nei casi in cui la malattia è causa

diretta dell'inabilità al lavoro, sia in quelli in cui è concausa in quanto associata ad altre forme morbose dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio (vedi art. 145, che, in più, alle medesime condizioni, include nella tutela previdenziale anche le provvidenze in favore dei superstiti nel caso di morte del lavoratore assicurato).

Queste allo stato della normativa vigente sono le norme fondamentali, ma a esse fanno seguito numerose altre disposizioni che si occupano di aspetti specifici; si tratta di disposizioni che, seppure con metodo randomizzato, meritano di essere sommariamente enunciate nel loro contenuto.

In disparte gli aspetti che meno interessano ai fini della presente trattazione (quali, per esempio, la revisione e il calcolo della rendita, la liquidazione della rendita di passaggio, il premio supplementare, le registrazioni sul libro unico: artt. 146, 147, 151, 153, 154, 156), merita di essere segnalato innanzitutto il profilo degli accertamenti diagnostici, riservati alla competenza dell'INAIL.

Sul punto si deve evidenziare che la sorveglianza sanitaria, oltre a essere disciplinata dalle disposizioni del TU (artt. 157-160), forma oggetto di regolamentazione nel DM 21 gennaio 1987 riguardante le visite periodiche per i lavoratori esposti a rischio di asbestosi.

Quanto al rapporto fra tutela previdenziale e azione civile, l'art. 155 TU, facendo richiamo del meccanismo di esonero della responsabilità di cui all'art. 10, limita la responsabilità civile del datore di lavoro al solo caso in cui la malattia sia sorta in conseguenza della violazione delle norme di sicurezza (art. 174).

L'art. 157 contempla un complesso sistema di sorveglianza sanitaria, aggiuntivo rispetto a ogni altro obbligo in materia, costituito dalla visita medica (a cura del medico competente o di Enti autorizzati) alla quale il lavoratore deve essere sottoposto nel momento in cui viene addetto alla lavorazione

morbigena (cosiddetta visita preventiva), visita che successivamente deve essere ripetuta periodicamente (con cadenza infrannuale) in costanza di esposizione al rischio (cosiddetta visita periodica) [sulle modalità dell'accertamento vedi art. 159 ss.]. Nel caso in cui il lavoratore venga riscontrato affetto da asbestosi è vietato al datore di lavoro assegnarlo o mantenerlo nelle lavorazioni per le quali vi è giudizio di interdizione; sia l'omissione del controllo sanitario che la violazione del divieto di adibire i lavoratori a carico dei quali sia stata riscontrata l'asbestosi ad attività vietate costituiscono apposita contravvenzione penale sanzionata con l'ammenda (vedi art. 175); in ogni caso tutte le norme di cui al Capo VIII sono presidiate da sanzioni penali pecuniarie proprie dei reati contravvenzionali, salvo che non integrino gli elementi di fattispecie di reato più grave (art. 176). La previsione di un sistema di tutela repressivo è indice della scelta del legislatore di configurare le violazioni in materia come reati di pericolo presunto, così ponendo al centro di esso l'esigenza di prevenzione.

Infatti, pur trovandoci fuori dal contesto di elezione della sicurezza sul lavoro, il sistema della tutela previdenziale privilegia un intervento di tipo prevenzionale (come si evince dalle diverse disposizioni tra quelle citate).

La tutela contro l'amianto nell'ambito dell'assicurazione contro le malattie professionali, se trova una sua specificazione per quanto concerne l'asbestosi, non è limitata a essa in quanto i meccanismi di protezione propri di questo settore dell'ordinamento previdenziale consentono di estenderne i benefici anche ad altre patologie che possono insorgere per effetto dell'esposizione dei lavoratori a rischio amianto.

Si tratta di quelle altre malattie che insorgono e si manifestano per il concorso e l'incidenza sull'organismo di fattori latenti, malattie tra le quali as-

sumono un ruolo importante le neoplasie asbesto-correlate, cioè quelle neoplasie strettamente connesse con l'esposizione lavorativa all'amianto (esposizione professionale).

Le malattie tumorali sono attualmente inserite nella Tabella 4 delle malattie professionali nell'industria Allegata al TU, in essa inserite dal DPR 14 aprile 1994, n. 336 (si tratta del mesotelioma pleurico, pericardico e peritoneale, nonché del carcinoma polmonare, identificati come malattia professionale n. 56 sottocodice 1 e collegati alle lavorazioni che espongono all'azione delle fibre di asbesto con periodo massimo di indennizzabilità illimitato).

La giurisprudenza in materia (sia quella penale sia quella civile) è ormai prevalentemente orientata a ritenere che le cautele previste per la prevenzione dell'asbestosi siano applicabili anche alle malattie tumorali, in particolare il mesotelioma pleurico, contratte a causa di una prolungata esposizione a polveri di amianto, nonostante si possa supporre l'ignoranza in ordine alla possibilità dell'agente di produrre la malattia tumorale (Cass. 988/2002; Cass. 8204/2003; Cass. 2491/2008).

Un accenno merita anche il DM 14 gennaio 2008 relativo all'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia contro gli infortuni e le malattie professionali, che contempla l'asbesto nella Lista 1 (malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità) – Gruppo 4 (“Malattie dell'apparato respiratorio non comprese in altre voci esclusi i tumori in quanto riportati nel gruppo 6”) per l'asbestosi polmonare e le placche e/o ispessimenti della pleura e Gruppo 6 (“Tumori professionali”) per il mesotelioma pleurico, pericardico e peritoneale, della tunica vaginale, del testicolo e per il tumore del polmone.

L'asbesto è considerato anche nella Lista II (“Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità) per quanto riguarda il Gruppo 6 (tumori

professionali) relativamente al tumore della laringe, nonché nella Lista III (“Malattie la cui origine lavorativa è possibile”) per ciò che concerne il Gruppo 6 (tumori professionali) in ordine ai tumori gastroenterici.

Per completezza di esposizione si deve far presente che la prima Tabella approvata ai sensi dell’art. 139 DPR 1124/1965, si tratta del DM 18 aprile 1973 (“Elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali”), per quanto riguarda le malattie professionali provocate dall’inalazione di sostanze nocive, per l’esposizione ad amianto contemplava la sola asbestosi, mentre è il DM 27 aprile 2004 ad associare all’agente “asbesto” la malattia “mesotelioma pleurico” e “tumore polmonare”.

Questo è la risultante dell’istituzionalizzazione del cosiddetto sistema misto a opera dell’art. 10 D.Lgs. 23 febbraio 2000, n. 38, in contrapposizione a quello cosiddetto tabellare, sistemi tra i quali il legislatore, a fronte della presunzione di origine lavorativa delle malattie tabellate e all’onere del lavoratore di provare l’eziologia professionale per quelle non tabellate, ha previsto la compilazione, soggetta a revisione periodica, di liste di malattie di probabile e di possibile origine professionale.

### **Segue. I benefici contributivi nell’assicurazione invalidità, vecchiaia e superstiti**

La dismissione dell’amianto ha comportato la necessità di riconversione delle aziende del settore: per fare fronte alle ricadute occupazionali, l’art. 13 della Legge 257/1992 ha previsto diverse misure di sostegno del reddito; mettendo da parte il tradizionale istituto dell’integrazione salariale, fondamentalmente le altre misure sono riconducibili al pensionamento anticipato degli operatori di

tali imprese, sia come effetto diretto sia come risultante del meccanismo della rivalutazione dei periodi contributivi.

Si tratta di un regime che dal punto di vista pratico allo stato ha una limitata operatività e nel tempo è destinato a divenire improduttivo di effetti in quanto legato a un meccanismo di applicazione a esaurimento per le limitazioni temporali imposte. Tuttavia, è interessante procedere a una breve ricostruzione della sua normativa, in quanto l’evoluzione nel tempo della disciplina ne fa trasparire la mutazione funzionale che ha subito a seguito dei successivi interventi.

La norma fondamentale è l’art. 13 della Legge 27 marzo 1992, n. 276, che innanzitutto ha previsto in favore dei lavoratori occupati nelle imprese del settore la concessione del trattamento di integrazione salariale con “requisiti ridotti” rispetto al normativa Cigs.

Il riferimento è al limite dimensionale: l’accesso al beneficio è previsto anche nel caso in cui l’azienda, per effetto dei prepensionamenti legati al processo di ristrutturazione o riconversione produttiva, non superi le 15 unità.

Una seconda misura diretta a contrastare gli effetti della Legge 276/1992 è la facoltà di richiedere il prepensionamento prevista in favore dei lavoratori che, entro il limite temporale fissato dalla norma (2 anni dall’entrata in vigore della Legge), vantano almeno 30 anni di contribuzione nell’assicurazione IVS, con il riconoscimento di una maggiorazione dell’anzianità contributiva corrispondente al periodo necessario per la maturazione del diritto a pensione di anzianità (35 anni di contribuzione), ovvero in misura non superiore allo scarto tra data di risoluzione del rapporto di lavoro e l’anzianità anagrafica di 60 anni (ridotta a 55 per le donne). In entrambi i casi si tratta di misure limitate nel tempo: la prima per la fisiologica sovrapposizione tra riconversione aziendale e divieto posto dalla



normativa richiamata; la seconda perché è stato lo stesso legislatore a stabilire un termine finale. La misura che, invece, è stata sorretta da un'insuale ultrattività è quella relativa alla rivalutazione dei periodi contributivi, in un primo momento prevista per accelerare la fuoriuscita dal mondo del lavoro degli operatori esposti a rischio amianto, successivamente riconvertita ad altre finalità tipicamente previdenziali.

La disposizione prende in considerazione innanzitutto i lavoratori esposti a rischio amianto che abbiano per tale effetto contratto malattia professionale indennizzata dall'INAIL, per i quali la contribuzione utile ai fini del conseguimento della pensione per tutto il periodo di provata esposizione ad amianto è rivalutata per il coefficiente di 1,5. Stessa misura è stabilita in favore dei lavoratori che, pur non titolari della rendita INAIL, siano stati esposti al medesimo rischio per un periodo ultradecennale nell'arco del periodo lavorativo soggetto a contribuzione supplementare per l'esposizione all'amianto (per il quale è stato pagato il sovrappremio asbestosi previsto dal DPR 1124/1965). Successivamente la Legge 271/1993 ha esteso il beneficio a tutti i lavoratori esposti all'amianto soggetti all'assicurazione INAIL, senza alcuna limitazione; la Legge 326/2003 a sua volta ha operato un'ulteriore estensione ai periodi di esposizione in attività non soggette all'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali.

Un'importante modifica alla normativa, con una sostanziale riduzione delle tutele (fatti salvi i diritti quesiti e posto il divieto di cumulo dei benefici), è stata apportata dall'art. 47, comma 1, DL 30 settembre 2003, n. 269 (convertito con modificazioni in Legge 24 novembre 2003, n. 326), che ha ridotto il coefficiente di moltiplicazione dall'1,5 all'1,25 e ha neutralizzato, ai fini del conseguimento del diritto a pensione, i periodi rivalutati,

ora computabili solo per la determinazione dell'importo delle prestazioni (ma non per la maturazione del diritto alla prestazione pensionistica). Con tale modificazione il trattamento in questione ha cessato di essere uno strumento diretto a favorire l'esodo dei lavoratori interessati per la difficile ricollocabilità nel mercato del lavoro, trasformandosi da strumento di tutela assistenziale in strumento di tutela tipicamente previdenziale.

Il regime di favore sopra descritto ha effetti limitati nel tempo, nel senso che lo sbarramento temporale del 2 ottobre 2003 per l'esposizione e quello del 15 giugno 2005 per la presentazione della domanda ne hanno determinato l'ulteriore inapplicabilità, risultando evidentemente conseguito l'effetto della dismissione dell'amianto laddove, invece, il detto processo non è ancora completato. Questo assetto normativo è stato confermato dall'art. 1, commi 20, 21 e 22, Legge 24 dicembre 2007, n. 247, che, per il conseguimento del beneficio previdenziale, conferma la validità delle certificazioni INAIL, ponendo il 15 giugno 2005 quale termine per la presentazione delle domande, il 2 ottobre 2003 in luogo dell'inizio delle bonifiche quale data ultima inderogabile per la valutazione dell'esposizione, confermando infine l'inapplicabilità del beneficio a coloro che all'entrata in vigore della Legge 257/1992 godevano già del trattamento pensionistico.

In sede di attuazione del disposto normativo con il DM 12 marzo 2008 sono stati riaperti i termini per la presentazione del curriculum professionale fino al 30 giugno 2010; il detto decreto, annullato in sede contenziosa dal Tar Lazio (sentenza n. 5750/2009) con giudizio ancora pendente in sede di gravame, è stato recepito, nella parte in contestazione, dall'art. 6, comma 9-bis, introdotto al DL 30 dicembre 2009, n. 194, dalla Legge di conversione 26 febbraio 2010, n. 26, che, così, salvo impugnative alla Corte costituzionale o ri-



corsi alla Corte di giustizia, dovrebbe aver chiuso definitivamente la questione.

Non può mancare un accenno alla giurisprudenza della Corte costituzionale che, anche recentemente, ha ritenuto legittima l'esclusione dal beneficio della rivalutazione dei periodi contributivi dei lavoratori che all'entrata in vigore della Legge 257/1990 erano già in pensione (Corte Cost. 8 ottobre 2010, n. 290; id. n. 434/2002).

### **Segue. Ulteriori forme di tutela sociale: il "Fondo per le vittime dell'amianto"**

L'istituto appena esaminato non ha istituito alcuna nuova prestazione previdenziale, limitandosi a prevedere una modalità più favorevole di calcolo della contribuzione (Corte cost. 376/2008), mentre una forma di tutela sociale aggiuntiva è garantita attraverso il "Fondo per le vittime dell'amianto", istituito dall'art. 1, commi 245 e 246, Legge 24 dicembre 2007, n. 244 (Legge finanziaria per il 2008) a cui è stata data attuazione con il Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali, di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, 12 gennaio 2011, n. 30.

Si tratta della disposizione che ha dato attuazione alla Dichiarazione di Bruxelles del 23 settembre 2005 assunta dagli Stati membri in seno alla Conferenza europea sull'amianto, la quale ha raccomandato l'istituzione di appositi fondi finalizzati a garantire assistenza alle vittime dell'amianto e alle persone a esso esposte.

La prestazione prevista dal Fondo per le vittime dell'amianto è un beneficio aggiuntivo rispetto alle prestazioni godute al medesimo titolo per effetto di altre disposizioni ordinamentali; in particolare, la norma istitutiva prevede la cumulabilità con le prestazioni erogate dall'INAIL eventualmente conseguite dall'assicurato per aver contratto malattie professionali asbesto-correlate.

Questo è un dato importante in quanto, secondo le previsioni del DM 30/2011 e in linea con quanto emerge dalla Legge 244/2007, beneficiari della tutela possono essere solo i titolari di rendita a carico dell'INAIL, così limitando la protezione alla sola ipotesi di rischio professionale (contrariamente a quanto avviene in altri Paesi europei, come, per esempio, la Francia, il Belgio e l'Olanda, dove le prestazioni sono riconosciute indistintamente a tutti coloro che abbiano contratto una malattia a causa dell'esposizione all'amianto indipendentemente dall'eziologia professionale).

La scelta di questa limitazione trova il suo motivo in esigenze di ragionevolezza legate al sistema di finanziamento; poiché la consistenza del Fondo (costituito per tre quarti da risorse del bilancio dello Stato e per un quarto da contribuzione obbligatoria) è limitata e l'onere finanziario è posto (seppure parzialmente) a carico delle imprese che operano nel settore delle attività comportanti esposizione ad amianto (con un'addizionale sul premio assicurativo), esigenze di economicità e di sostenibilità finanziaria del sistema hanno imposto la limitazione del suo ambito soggettivo di applicazione.

Nello specifico il Fondo, per il tramite dell'INAIL, eroga una prestazione economica aggiuntiva solo ai titolari di rendita (diretta o ai superstiti) a seguito del riconoscimento di malattia professionale da esposizione ad amianto (anche se si tratta di tecnopatia policroma); l'ammontare della prestazione, liquidata una tantum con due acconti e un conguaglio entro 2 esercizi finanziari successivi, è determinato in misura variabile, con indicizzazione percentuale alla rendita INAIL.

Per la sua stretta correlazione con la rendita INAIL e per l'identità di presupposti per il suo riconoscimento, alla prestazione è attribuita natura indennitaria in quanto partecipa della medesima funzione sociale della prestazione previdenziale cui è correlata (art. 38 Cost.).

## Modalità applicative

Passando in rassegna il secondo aspetto da prendere in considerazione, le modalità applicative della normativa finora esaminata trovano esplicitazione in numerosi interventi in materia da parte della normazione secondaria (es. regolamenti) e di provvedimenti amministrativi cui le norme primarie hanno fatto rinvio, in genere in funzione esecutiva o integrativa per l'attuazione degli aspetti tecnici della disciplina.

Per esse si rinvia all'elenco delle fonti normative.

## Criticità generali

Lo sviluppo del processo normativo a livello sia orizzontale (tra fonti dello stesso rango) sia verticale (cioè tra fonti di rango diverso) è avvenuto in maniera disarmonica; in maniera altrettanto disordinata si è sviluppato il sistema istituzionale, senza una precisa ripartizione di competenze sia tra gli Enti dell'amministrazione centrale (Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e Ministero dello Sviluppo Economico Settore Industria) sia nei rapporti tra questi e gli Enti dell'amministrazione locale (Regioni, Province e Comuni ed Enti ausiliari) e nazionale (es. l'INAIL-Ispesl).

La complessità della normativa che si è stratificata nel tempo senza rispondere a un preciso principio ordinatore, ponendo non pochi problemi in sede di applicazione e interpretazione delle norme vigenti, richiama l'opportunità di un'opera di razionalizzazione e semplificazione del sistema.

Una situazione così complessa (quasi una giungla di norme che, secondo taluni, potrebbe essere riportata a razionalità solo con un azzeramento totale della normativa in materia) richiede necessariamente un intervento diretto a realizzare un'efficace e completa ricognizione delle fonti e ad armonizzarle tra loro, effetto che di norma è realiz-

zato attraverso la redazione di un Testo Unico, ipotesi che nello specifico ambito merita di essere approfondita e verificata nella sua fattibilità e utilità e che, se praticata, potrebbe andare a comporre una raccolta organica di normative in materia.

In particolare pare opportuno evidenziare l'importanza di un'armonizzazione delle disposizioni normative che derivano spesso da fonti diverse, che rendono molto impegnativa la raccolta e l'elaborazione uniforme di informazioni alle quali il legislatore intendeva dare l'importante ruolo di momento di verifica complessiva della situazione in atto.

Fatta questa premessa, sicuramente sotto il profilo più strettamente giuridico il tratto di maggiore criticità si evidenzia in relazione alla tecnica legislativa finora utilizzata.

L'opera di illustrazione della normativa fin qui condotta pone in chiara luce come, anche a volerne ripercorrere in forma rigorosamente ricognitiva il contenuto, sia necessaria un'imponente opera dell'interprete per dare ordine sistematico a una disciplina stratificata in fonti diverse ed emanata in epoche diverse.

Per ciascuna delle norme esistenti si pone il problema di verificarne la ratio e l'utilità per giungere poi all'abrogazione di tutto ciò che è inutile o comunque semplificabile nell'ambito di un'armonizzazione di diverse norme, avendo cura di ridurre la normativa a poche disposizioni dirette a disciplinare gli aspetti necessari sul modello di quanto già fatto per la parte sanitaria con il D.Lgs. 81/2008.

Questo problema si pone innanzitutto nell'intervento di categorizzazione cui è chiamato l'interprete e, con egli, l'operatore pratico, per il quale prima di tutto l'opera di sistemazione della normativa comporta l'onere propedeutico di classificazione della medesima per aree di intervento (ambienti di vita e ambienti di lavoro ecc.) e tipologia di norma (protezione dei lavoratori, restrizioni e divieti all'impiego, controllo dell'in-

quinamento ambientale, gestione della presenza, delle dismissioni e delle bonifiche ecc.).

Come visto, pur sussistendo nel corpo centrale della disciplina normativa una sostanziale omogeneità nella tipologia delle fonti (in genere si tratta di normativa primaria), la plurima normativa in materia si colloca poi in settori diversi dell'ordinamento giuridico, sommariamente riconducibili alla tutela dell'ambiente, alla tutela della salute, alla produzione e alla tutela sociale.

In ciascuno degli ordini settoriali incisi si può ritenere che le disposizioni primarie (quelle di fonte legislativa o atti equiparati alla legge), anche se non raccolte in un unico contesto o testo normativo, comunque presentano un buon grado di coordinamento tale da far ritenere che nei singoli ambiti intra-ordinamentali non sono monitorabili in grado significativo né una sovrapposizione né una contraddizione tra norme e le esigenze di semplificazione nel conferire a esse ordine sistematico possono essere considerate minime o a basso tasso di utilità. Il problema, invece, si pone quando si passa a coniugare i sistemi normativi in ambiti ordinamentali diversi in una relazione inter-ordinamentale, operazione che fa emergere un grande problema di coordinamento delle diverse disposizioni.

Senza soffermarsi sulle singole norme e su casi singoli di anomalie (essendo in rilievo una questione di metodo più che di regole positive), l'esigenza di ordine sistematico, sulla base degli strumenti legislativi utilizzabili, può essere soddisfatta raccogliendo in un testo (un codice o un testo unico) tutte le disposizioni vigenti in materia, in modo tale da espungere le duplicazioni, eliminare i contrasti e regolarne l'applicazione in caso di coesistenza, ovvero graduare l'applicabilità di norme che disciplinano in settori diversi un medesimo aspetto. Tuttavia si esprime l'avviso che una tale tecnica redazionale nella specie possa trovare scarsa praticabilità per diverse ragioni.

Innanzitutto, pur riconoscendo la delicatezza e l'importanza della materia, è difficile costruire all'interno dell'ordinamento generale un sistema organico di disposizioni confinate in un corpo unico per settori che costituiscono sub-unità di materie più ampie, anche se a valenza trasversale, perché ciò comporterebbe un'eccessiva parcellizzazione o decontestualizzazione delle materie regolate.

In buona sostanza, ciò che si vuole dire è che, mentre si può giustificare un "codice dell'ambiente" o un "testo unico per la sicurezza sul lavoro", che sono delle macro-aree, non è possibile con altrettanto facilità estrapolare dal loro ambito la disciplina che concerne taluni aspetti (tale è l'amianto) e renderla autonoma, perché la sua decontestualizzazione comunque comporterebbe l'esigenza di coordinamento con la normativa dell'area di riferimento.

In questo senso può risultare più proficua un'operazione di comparazione dei sistemi normativi vigenti in ciascun ambito ai fini della loro "ripulitura", quanto meno per espungere le disposizioni ridondanti e dare corretta collocazione sistematica alle disposizioni collocate in un ambito spurio o improprio (es. riportare nel TULS tutte le norme che riguardano la sicurezza dei lavoratori e degli operatori professionali).

O meglio, se proprio si vuole dare consistenza a un corpo normativo a sé, potrebbe risultare utile raccogliere in una normativa-quadro i principi fondamentali e le disposizioni di indole generale cui il legislatore deve attenersi legiferando nei singoli settori di applicazione.

In più si deve tenere conto che le diverse aree di intervento si declinano in maniera diversa all'interno dell'art. 117 Cost., per il fatto che la tutela dell'ambiente e la previdenza obbligatoria, da una parte, e la tutela della salute e la sicurezza sul lavoro, dall'altra, rientrano, rispettivamente, nella potestà legislativa esclusiva dello Stato e in quella concorrente, con un'eterogenea valenza della nor-

mativa nazionale, in un caso norme applicabili in regime di monopolio legislativo, nell'altro caso disposizioni di principio costituenti la cornice della legislazione regionale.

Un ulteriore rilievo, sempre in ordine alla tecnica legislativa, riguarda il fatto che taluni aspetti, già compiutamente regolati dalla normativa primaria, trovano poi una disciplina anche nella normativa secondaria, non sempre specificativa della prima, ma a volte sostitutiva della stessa, comportando la vigenza contemporanea di disposizioni di livello diverso che regolano la medesima fattispecie (es. il DM 6 settembre 1994 e il successivo DM 20 agosto 1999 nel definire i disciplinari tecnici hanno dettato norme anche sui dispositivi di protezione individuale).

Questo a volte ha portato al paradosso che, a fronte di un assoluto divieto di utilizzo dell'amianto e obbligo di sua dismissione, nella normativa regolamentare se ne prescrive l'uso; un esempio si ritrova nel DPR 8 novembre 1991, n. 435 ("Approvazione regolamento per la sicurezza della navigazione e della vita umana in mare"), il cui art. 91 dispone che per le navi con stazza superiore a 5000 tonnellate abilitate a portare almeno 400 persone la stazione antincendio deve essere dotata di 2 coperte d'amianto (va peraltro obiettivamente precisato che il Decreto è precedente all'introduzione della Legge 257 che è del marzo 1992 e che oggi il termine "d'amianto" è da intendersi sostituito da "di idoneo materiale antincendio").

Infine, per quanto concerne la normativa secondaria, la disarticolazione del sistema normativo ne impedisce la considerazione in un quadro di insieme, cosa molto spesso dovuta, in concorso con altre cause, alla mancanza di chiarezza sulle competenze. Questo è l'altro aspetto delicato, ricadente in particolare sulle modalità applicative, perché un'altra conseguenza dell'ipertrofia normativa è la segmentazione delle competenze; la razionalizzazione del

sistema normativo dovrebbe portare anche alla razionalizzazione del sistema istituzionale con una chiara ripartizione dei compiti e delle funzioni tra i soggetti istituzionalmente indispensabili a garantire la finalità.

### Criticità specifiche

Accanto alle criticità che emergono in generale dalla tecnica legislativa e dall'implementazione del sistema istituzionale, vi sono altre criticità che riguardano specifici aspetti della normativa.

Di alcuni di essi si è già detto ed è stata già indicata l'incongruenza della normativa (es. come nel caso di equipaggiamento del servizio antincendio delle navi di grande stazza), per altri la brevità della trattazione consente solo un accenno a livello di estrema sintesi.

Nell'Allegato A, senza pretesa di esaustività e completezza, si indicano e analizzano alcune delle criticità più rilevanti.

### Proposte

Al fine di porre rimedio a questo stato di cose le soluzioni sono molteplici e con diverso grado di efficacia; senza addentrarsi nell'analisi delle singole ipotesi, in questa sede si ritiene utile indicare, più che soluzioni, linee metodiche che il legislatore potrebbe seguire per dare attuazione all'imperativo della semplificazione (*Tablelle 5.1 e 5.2*).

Si tratta di due linee estreme: la prima, che consente di mantenere in vita gran parte del sistema vigente, può essere definita "soft"; la seconda, quella radicale del riordino complessivo della materia, può essere definita "hard".

Quanto alla prima metodica, per uscire da questa situazione il Gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e

**Tabella 5.1 Semplificazione del sistema regolatorio**

|   |   |
|---|---|
| 1 | Emanare una Legge-quadro che si limiti a stabilire il sistema assiale, fissando i principi (obiettivi e finalità) o le norme generali regolatrici della materia e definendo i settori all'interno dei quali le disposizioni specifiche devono essere declinate (sistema dei rinvii e criteri di collegamento che consentano di reperire agevolmente le norme sull'amianto nei diversi contesti)   |
| 2 | Istituire sezioni apposite nei testi unici già esistenti; in particolare: inglobare nel TULS tutte le norme che concernono la sicurezza sul lavoro e la tutela della salute delle categorie professionali (rischio professionale); inglobare nel Codice dell'ambiente, all'interno di una sezione specifica che dia pari dignità agli aspetti ambientali e sanitari (tutela dell'individuo potenzialmente esposto, non solamente lavoratore), tutte le disposizioni che concernono la salvaguardia degli ambienti di vita |
| 3 | Completare il quadro normativo con norme snelle, minime e senza sovraccarichi, utilizzando un linguaggio semplice e privo di tecnicismi superflui; in più procedere all'emanazione delle nuove norme solo dopo una accurata analisi dell'impatto regolativo (AIR)   |
| 4 | Disporre le misure per regolare la produzione normativa successiva, soprattutto quella applicativa di natura regolamentare in modo da assicurare coerenza logico-sistematica a tutte le disposizioni ed eliminare incongruenze e antinomie; valutare periodicamente l'impatto regolativo (VIR)  |
| 5 | Verificare la possibilità di intervenire con fonti di produzione normativa atipiche per delegificare la materia (tra le molte: regolare i rapporti con le Regioni con Accordi-quadro; definire disciplinari tecnici, <i>best practices</i> , modelli organizzativi ecc.)  |

**Tabella 5.2 Semplificazione delle modalità applicative**

|   |  |
|---|--|
| 1 | Utilizzazione degli istituti e delle potenzialità della Legge 241/1990   |
| 2 | Adozione di un modello procedimentale omogeneo   |
| 3 | Armonizzazione delle procedure e standardizzazione sulla base di moduli e modelli uniformi   |
| 4 | Certezza dei tempi   |
| 5 | Riduzione del numero dei procedimenti, all'interno dei procedimenti il numero delle fasi e all'interno delle fasi il numero dei soggetti intervenienti |
| 6 | Istituire un'unica autorità per governare una funzione omogenea e accentrare le competenze in sedi stabili di concertazione                            |
| 7 | Fare in modo che il procedimento amministrativo coincida il più possibile con un ambito di competenze omogenee (chiarezza sugli ambiti di competenza)  |
| 8 | Ridurre il carico burocratico e dare effettività ai controlli (i giusti controlli svolti con efficacia)  |

per l'implementazione di azioni atte al loro completamento (istituito con DM 8 aprile 2008) nel "documento conclusivo" del 20 ottobre 2012, prodotto quale sintesi del lavoro compiuto nel triennio di attività, ha ravvisato la necessità di "Realizzare una ricognizione completa delle normative vigenti in materia di amianto in tutti i campi (sanitario, ambientale, produttivo ecc.) e armonizzarle in una raccolta organica che ne faciliti l'individuazione, la lettura e l'applicabilità, in particolare per l'aspetto prevenzionistico, e permetta un più agile aggiornamento" (vedi Scheda XVI).

Il riordino ordinamentale della materia può certamente passare attraverso la semplificazione del plesso normativo con tecniche già utilizzate dal legislatore (riduzione del numero di disposizioni e riassetto di quelle mantenute in vigore, espunzione dall'ordinamento delle norme non più attuali o inapplicabili, di quelle implicitamente abrogate, inutili, obsolete o che hanno esaurito la loro funzione, coordinamento delle disposizioni, eliminazione di conflitti tra norme ecc.), ma questa soluzione, per quanto tra quelle possibili e auspicabili (linea soft: manutenzione del sistema), proprio per le ragioni indicate

nel “documento conclusivo” del citato Gruppo di studio, non tiene conto che la complessità della normativa in materia ha poche possibilità di essere portata a livelli di razionalità con una semplice attività di raccolta delle disposizioni in un unico testo normativo, ancorché coordinato.

Passando alla seconda metodica, con molta probabilità la soluzione più efficace per dare ordine alla materia, lo strumento da utilizzare sarebbe l’azzeramento di tutte le norme che non trovano una loro collocazione ordinamentale all’interno di un settore omogeneo, a partire dalla stessa Legge 257/1992, ancora valida nei principi, ma da revisionare in diversi punti.

Di questa soluzione, che è quella auspicata, si possono declinare sul piano operativo gli elementi fondanti:

- 1) emanare una Legge-quadro che si limiti a stabilire il sistema assiale, fissando i principi (obiettivi e finalità) o le norme generali regolatrici della materia e definendo i settori all’interno dei quali le disposizioni specifiche devono essere declinate (sistema dei rinvii e criteri di collegamento che consentano di reperire agevolmente le norme sull’amianto nei diversi contesti);
- 2) istituire sezioni apposite nei testi unici già esistenti; in particolare: inglobare nel TULS tutte le norme che concernono la sicurezza sul lavoro e la tutela della salute delle categorie professionali (rischio professionale); inglobare nel Codice dell’ambiente, all’interno di una sezione specifica che dia pari dignità agli aspetti ambientali e sanitari (tutela dell’individuo potenzialmente esposto, non solamente lavoratore), tutte le disposizioni che concernono la salvaguardia degli ambienti di vita;
- 3) per il resto completare il quadro normativo con norme snelle, minime e senza sovraccarichi, utilizzando un linguaggio semplice e privo di

tecnicismi superflui; in più procedere all’emanazione delle nuove norme solo dopo un’accurata analisi dell’impatto regolativo (AIR);

- 4) disporre le misure per regolare la produzione normativa successiva, soprattutto quella applicativa di natura regolamentare, in modo da assicurare coerenza logico-sistematica a tutte le disposizioni ed eliminare incongruenze e antinomie; valutare periodicamente l’impatto regolativo (VIR);
- 5) verificare la possibilità di intervenire con fonti di produzione normativa atipiche per delegificare la materia (tra le molte: regolare i rapporti con le Regioni con Accordi-quadro; definire disciplinari tecnici, *best practices*, modelli organizzativi ecc.)

L’esigenza di coordinamento tra le fonti e di semplificazione della normativa pone a cascata una simmetrica esigenza di razionalizzazione e omogeneizzazione in altri due campi: quello procedimentale e quello istituzionale.

Per quanto concerne questo altro livello, le linee di azione per la semplificazione possono essere così elencate:

- 1) utilizzazione degli istituti e delle potenzialità della Legge 241/1990;
- 2) adozione di un modello procedimentale omogeneo;
- 3) armonizzazione delle procedure e standardizzazione sulla base di moduli e modelli uniformi;
- 4) certezza dei tempi;
- 5) riduzione del numero dei procedimenti, all’interno dei procedimenti il numero delle fasi e all’interno delle fasi il numero dei soggetti intervenienti;
- 6) istituire un’unica autorità per governare una funzione omogenea e accentrare le competenze in sedi stabili di concertazione;
- 7) fare in modo che il procedimento amministrativo coincida il più possibile con un ambito



- di competenze omogenee (chiarezza sugli ambiti di competenza);
- 8) ridurre il carico burocratico e dare effettività ai controlli (i giusti controlli svolti con efficacia).

---

## ALLEGATO A

### Criticità specifiche

- **Scavo inerti:** il D.Lgs. 81/2008 regola la prevenzione e la protezione dei lavoratori esposti a rischio amianto limitatamente solo ad alcune attività in cui vi è pericolo di esposizione, tutte riferibili ad attività in esaurimento; il D.Lgs. non dedica alcuna specifica disposizione ad altre attività nella quali invece il rischio è ubiquitario, come nello scavo di inerti.
- **Microraccolta:** la rimozione e lo smaltimento di piccoli pezzi di amianto da parte dei privati (cosiddetta microraccolta) è fenomeno che, regolato in alcuni casi a livello locale, manca di un'armonica e uniforme disciplina che, oltre a uniformare il trattamento giuridico sull'intero territorio nazionale, ne semplifichi gli adempimenti e consenta al cittadino, che effettua in proprio interventi di bonifica con rimozione osservando le dovute procedure metodologiche e di tutela sanitaria e ambientale, anche il trasporto del rifiuto prodotto, rappresentato dai materiali rimossi, per il finale conferimento in discarica (oggi vietato dal DM 27 settembre 2010 per tutti i rifiuti pericolosi, compreso dunque l'amianto).
- **Esposizioni sporadiche e di debole intensità (ESEDI):** l'art. 249 commi 2 e 4 del D.Lgs. 81/2008 come modificato e integrato dal D.Lgs. 106/2009, contempla la possibilità, per taluni lavoratori, di esposizioni sporadiche e di debole intensità, le ESEDI, che sono state oggetto della Circolare del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali del 25 gennaio 2011; anche dopo tale atto interpretativo, che fissa gli orientamenti per la loro determinazione, emerge in modo significativo e pressante la necessità di una più chiara regolamentazione degli elementi di garanzia; in particolare si evidenzia che azioni svolte in regime di ESEDI, non essendo codificate e codificabili, non permettono di avere riscontri circa l'eliminazione e il collocamento a destino dei materiali contenenti amianto e di conoscere le azioni compiute nonché le modalità di intervento attuate.
- **Analisi delle fibre e dei liquidi:** le metodiche analitiche per il dosaggio del materiale fibroso in liquidi e tessuti biologici necessitano di standardizzazione in quanto la loro analisi non è prevista dal DM 14 maggio 1996.
- **Cave di pietre verdi:** il DM 14 maggio 1996, nel definire i criteri di classificazione e utilizzo delle cosiddette pietre verdi in funzione del loro contenuto di amianto, fornisce una nozione di pericolosità che non sembra collimare con i principi della Legge 257/1992, secondo la quale la pericolosità è una caratteristica intrinseca dell'amianto (il DM stabilisce, invece, un indice della pericolosità che sembrerebbe legittimare l'uso dell'amianto sotto il valore di soglia; probabilmente si tratta di un errore dovuto all'errata utilizzazione del termine "pericolo" in luogo di quello di "rischio");
- **Relazione annuale sulle condizioni dei lavoratori esposti (art. 9, Legge 257/1992):** le imprese che oggi svolgono attività di bonifica sono tenute a trasmettere ai sensi del comma 1, annualmente alle Regioni e alle ASL competenti per territorio, una relazione annuale con i dati utili a quantificare la progressiva riduzione della presenza di materiali contenenti amianto sul territorio nazionale. I dati in que-



stione erano quelli della Circolare n. 124976 del 17 febbraio 1993, mai abrogata, dell'allora Ministero dell'Industria. Recentemente è stato predisposto a livello centrale uno schema di Decreto Ministeriale (Ministeri della Salute, dell'Ambiente, del Lavoro e dello Sviluppo Economico, con passaggio in Conferenza Stato-Regioni) che aggiorna e implementa i dati originariamente chiesti in modo da corrispondere anche ai dettami del D.Lgs. 81/2008. Il completamento dell'iter normativo consentirà l'applicazione omogenea e sistematica in tutte le Regioni, favorendo la confrontabilità dei dati su scala nazionale, la verifica annuale delle quantità dismesse e la conoscenza dei lavoratori potenzialmente esposti. È necessario considerare, inoltre, che lo stesso art. 9 al comma 2 attribuisce alle ASL il compito di predisporre relazioni annuali sulle condizioni dei lavoratori esposti, ma nulla dispone in merito alle modalità di raccolta dei dati. In mancanza di un riscontro normativo diretto che ponga a carico delle ASL l'onere di rinvenire direttamente tali dati, deve ritenersi che la relativa fonte debba essere individuata nel medico competente, cui spetta la sorveglianza sanitaria sui lavoratori esposti (oggi artt. 41 e 259 D.Lgs. 81/2008); anche se l'art. 15 Legge 257/1992 non dispone alcuna sanzione in merito all'inosservanza della disposizione di cui all'art. 9, comma 2 (la prevede invece per l'inosservanza del comma 1 dell'art. 9), emerge l'esigenza di un intervento diretto a individuare chiaramente i soggetti competenti e a ripartire tra loro obblighi e funzioni, anche al fine di fornire certezza al sistema delle responsabilità.

- **Censimento ex art. 12 Legge 257/1992:** le normative nazionali, Legge 257/1992 e DM Ambiente 101/2003, hanno previsto l'adozione, da parte di Regioni e Province Auto-

nome, di provvedimenti finalizzati alla conoscenza, attraverso il censimento della presenza, dell'amianto ancora installato o presente in natura; ciò anche al fine di pianificare l'impegno delle strutture sanitarie di prevenzione, i mezzi e le infrastrutture necessarie a intervenire per bonificare e accogliere i materiali contenenti amianto rimossi (per la verifica del dato si sarebbe potuto ricorrere ai contenuti della scheda ex art. 9, Legge 257/1992). Il dato oggi disponibile non è sufficientemente significativo e confrontabile, perché non riguarda l'intero territorio nazionale e non sempre è stato rilevato con omogeneità metodologica; manca inoltre il dato riguardante le quantità occulte presenti all'interno o nell'involucro di strutture, edifici o impianti, non avendolo chiesto la norma. Risulta evidente la necessità di un ulteriore processo di indagine conoscitiva, coinvolgendo direttamente le Regioni e Province Autonome, correlandolo ad azioni di controllo ispettivo e promuovendo, anche a livello nazionale, un piano organico di sorveglianza con il vincolo della comunicazione dei dati di monitoraggio.

- **Informazione ex art. 12, comma 5, Legge 257/1992:** il censimento richiamato dall'art. 12, comma 5, dovrebbe essere in possesso delle Regioni, come previsto dalla norma, mentre per quanto attiene le informazioni le stesse potrebbero essere oggi richieste dalle imprese alle ASL direttamente all'atto della presentazione dei piani di lavoro-notifiche per la bonifica dell'edificio presentate ai sensi del D.Lgs. 81/2008 con procedure differenti derivanti da norme successive; per questo l'adempimento di cui all'art. 12, comma 5, Legge 257/1992 potrebbe essere già indirettamente compreso nella valutazione del piano di bonifica presentato alla ASL da parte dell'impresa in possesso degli appositi requisiti di cui al D.Lgs. 152/2006.

- **Formazione:** la formazione per il conseguimento del titolo di abilitazione agli operatori della bonifica da amianto (art. 10, comma 2, lettera h), Legge 257/1992 e art. 10 DPR 8 agosto 1994) non risulta adeguata alla progressione delle conoscenze tecniche, scientifiche e professionali; la normativa non si fa carico delle specificità della formazione degli operatori stranieri (comunitari e non); non è prevista alcuna formazione per i soggetti che non sono direttamente interessati alle attività di bonifica, ma comunque dalle stesse interessati (quali, per esempio, trasportatori, addetti alle discariche); non viene contemplata alcuna specifica azione formativa nei confronti dei responsabili della corretta conservazione dell'amianto laddove ancora installato (figura espressamente prevista al punto 4 del DM 6 settembre 1994); in particolare, essendo inevitabile sopporre un periodo ancora lungo di permanenza dei materiali contenenti amianto installati nelle loro sedi attuali, l'azione formativa è significativa per quest'ultima figura, che è necessario sia in grado di assolvere alla corretta e coerente gestione del previsto programma di controllo degli stessi, nonché alle sistematiche periodiche verifiche per accertare le effettive condizioni in essere dei materiali installati.
- **Tutela sociale:** il "Fondo per le vittime dell'amianto" allo stato opera in favore dei soli assicurati INAIL (e loro aventi causa) titolari di rendita per malattia professionale asbesto-correlata; inquadrandolo invece nel sistema di sicurezza sociale, che trova il suo fondamento nell'art. 3, comma 2 Cost., l'intervento assume natura e funzione di prestazione di sicurezza sociale estensibile oltre l'ambito ristretto della categoria dei soggetti tutelati dal sistema previdenziale (i lavoratori assicurati); pertanto, il radicamento del Fondo all'art. 3 Cost. consente

di conferirgli carattere universalistico, soprattutto se coordinato con l'art. 32 Cost.; per questo il Fondo, quanto meno per la quota a carico del bilancio dello Stato, potrebbe essere funzionalizzato direttamente al finanziamento delle prestazioni sociosanitarie in favore dei soggetti esposti (o ex-esposti) per sostenerne i bisogni biologici ed esistenziali, sia in caso di malattia contratta sia per far fronte all'*emotional distress* o turbamento psicologico derivante dalla consapevolezza di essere stati esposti a un rischio lungolatente, cioè dalla paura di ammalarsi e di avere una vita più breve e di scadente qualità.

---

## ALLEGATO B

### Elenco delle fonti

#### Fonti nazionali

- Circolare 25 gennaio 2011 Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali (Orientamenti pratici resi dalla Commissione consultiva permanente per la salute e la sicurezza sul lavoro nella seduta del 15 dicembre 2010)
- DM Economia 12 gennaio 2011, n. 30 ("Fondo vittime dell'amianto")
- DM Ambiente 29 settembre 2010 (Modifiche e integrazioni al Decreto 17 dicembre 2009, recante l'istituzione del sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti - 10A11755)
- D.Lgs. 3 dicembre 2010 n. 205 (Disposizioni di attuazione della Direttiva 2008/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 19 novembre 2008 relativa ai rifiuti e che abroga alcune Direttive)
- DM Ambiente 9 luglio 2010 (Modifiche e integrazioni al Decreto 17 dicembre 2009, recante l'istituzione del sistema di controllo della

tracciabilità dei rifiuti, ai sensi dell'art. 189 del D.Lgs. 152/2006 e dell'art. 14-bis del Decreto Legge 78/2009, convertito, con modificazioni, dalla Legge 102/2009)

- DM Ambiente 15 febbraio 2010 (Modifiche e integrazioni al Decreto 17 dicembre 2009, recante “Istituzione del sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti, ai sensi dell'art. 189 del D.Lgs. 152/2006 e dell'art. 14-bis del Decreto Legge 78/2009 convertito, con modificazioni, dalla Legge 102/2009)
- DM Ambiente 22 dicembre 2010 (Modifiche e integrazioni al Decreto 17 dicembre 2009, recante l'istituzione del sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti)
- DM Ambiente 17 dicembre 2009 [Istituzione del (SISTRI) - Sistema di controllo della tracciabilità dei rifiuti, ai sensi dell'art. 189 del D.Lgs. 152/2006 e dell'art. 14-bis del Decreto Legge 78/2009 convertito, con modificazioni, dalla Legge 102/2009]
- D.Lgs. 3 agosto 2009 n. 106 (Disposizioni integrative e correttive del D.Lgs. 9 aprile 2008, n. 81, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro)
- D.Lgs. 9 aprile 2008 n. 81 (Attuazione dell'art. 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro)
- DM 12 marzo 2008 (Modalità attuative dei commi 20 e 21 dell'art. 1 della Legge 24 dicembre 2007, n. 247, concernente la certificazione di esposizione all'amianto di lavoratori occupati in aziende interessate agli atti di indirizzo ministeriale)
- D.Lgs. 16 gennaio 2008 n. 4 (“Ulteriori disposizioni correttive e integrative del D.Lgs. 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale”)
- Decreto 12 marzo 2008: Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale. Modalità attuative dei commi 20 e 21 dell'art. 1 della Legge 24 dicembre 2007, n. 247, concernente la certificazione di esposizione all'amianto di lavoratori occupati in aziende interessate agli atti di indirizzo ministeriale (GU n. 110 del 12 maggio 2008)
- Legge 24 dicembre 2007, n. 244 (Legge finanziaria 2008) art. 1, commi 245 e 246 “Fondo per le vittime dell'amianto”
- D.Lgs. 25 luglio 2006, n. 257: Attuazione della Direttiva 2003/18/CE relativa alla protezione dei lavoratori dai rischi derivanti dall'esposizione all'amianto durante il lavoro (GU n. 211 dell'11 settembre 2006)
- Deliberazione 10 luglio 2006: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare. Disponibilità attrezzature minime per l'iscrizione nella categoria 9 - bonifica dei siti, e nella categoria 10 - bonifica dei beni contenenti amianto (GU n. 211 dell'11 settembre 2006)
- D.Lgs. 3 aprile 2006, n. 152: Norme in materia ambientale (GU n. 88 del 14 aprile 2006 - SO n. 96) - Testo vigente - aggiornato, da ultimo, al Decreto Legge 28 dicembre 2006 n. 300 - cd. “Decreto milleproroghe” (GU n. 300 del 28 dicembre 2006) e alla Finanziaria 2007 (Legge 296/2006, pubblicata nella GU n. 299 del 27 dicembre 2006 - SO n. 244)
- Legge 23 dicembre 2005, n. 266: Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge finanziaria 2006) [GU n. 302 del 29 dicembre 2005 - Suppl. Ordinario n. 211) comma 567: Esposizione all'amianto lavoratori marittimi assicurati presso l'IPSEMA]
- Decreto 14 dicembre 2004: Ministero della Salute. Divieto di installazione di materiali contenenti amianto intenzionalmente aggiunto (GU n. 31 dell'8 febbraio 2005)

- Decreto 27 ottobre 2004: Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Attuazione dell'art. 47 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella Legge 24 novembre 2003, n. 326. Benefici previdenziali per i lavoratori esposti all'amianto (GU n. 295 del 17 dicembre 2004)
- Decreto 29 luglio 2004, n. 248: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Regolamento relativo alla determinazione e disciplina delle attività di recupero dei prodotti e beni di amianto e contenenti amianto (GU n. 234 del 5 ottobre 2004)
- Deliberazione 30 marzo 2004 n. 02/CN/Albo: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Modulistica per l'iscrizione all'Albo nella categoria 10 - Bonifica dei beni contenenti amianto (GU n. 88 del 15 aprile 2004)
- Deliberazione 30 marzo 2004 n. 01/CN/Albo: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Criteri e requisiti per l'iscrizione all'Albo nella categoria 10 - Bonifica dei beni contenenti amianto (GU n. 88 del 15 aprile 2004)
- Decreto 5 febbraio 2004: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Modalità e importi delle garanzie finanziarie che devono essere prestate a favore dello Stato dalle imprese che effettuano le attività di bonifica dei beni contenenti amianto (GU n. 87 del 14 aprile 2004)
- Legge 24 novembre 2003, n. 326 - Testo coordinato del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269 (GU n. 229 del 2 ottobre 2003 - Suppl. Ordinario n. 157). Testo del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, coordinato con la Legge di conversione 24 novembre 2003, n. 326, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici" (GU n. 274 del 25 novembre 2003 - Suppl. Ordinario n. 181)
- Decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003: Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 (GU n. 139 del 18 giugno 2003 - Suppl. Ordinario n. 95)
- Decreto 18 marzo 2003, n. 101: Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Regolamento per la realizzazione di una mappatura delle zone del territorio nazionale interessate dalla presenza di amianto, ai sensi dell'art. 20 della Legge 23 marzo 2001, n. 93 (GU n. 106 del 9 maggio 2003)
- Legge 27 dicembre 2002, n. 289: Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato. Art. 39 - Spesa assistenziale e benefici previdenziali per i lavoratori esposti all'amianto (Legge finanziaria 2003) [GU n. 305 del 31 dicembre 2002 - Suppl. Ordinario n. 240]
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 10 dicembre 2002, n. 308: Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto correlati ai sensi dell'art. 36, comma 3, del D.Lgs. n. 277 del 1991 (GU n. 31 del 7 febbraio 2003)
- DM del 6 giugno 2002. Traduzione in lingua italiana del testo consolidato della versione 2001 delle disposizioni degli allegati A e B dell'Accordo europeo sul trasporto internazionale di merci pericolose su strada (ADR), di cui al Decreto del Ministro delle Infrastrutture e dei Trasporti 21 dicembre 2001 in materia di trasporto di merci pericolose su strada
- Direttiva Interministeriale 9 aprile 2002: Indicazioni per la corretta e piena applicazione del regolamento comunitario n. 2557/2001 sulle spedizioni di rifiuti e in relazione al nuovo elenco dei rifiuti
- Deliberazione 12 dicembre 2001. Criteri e requisiti per l'iscrizione all'albo nazionale delle

imprese che effettuano la gestione dei rifiuti, nella categoria 9: bonifica dei siti

- DM del 18 settembre 2001 n. 468. Regolamento recante “Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale”
- Decreto Ministero Sanità, 25 luglio 2001. Rettifica al Decreto 20 agosto 1999, concernente “Ampliamento delle normative e delle metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l’amianto, previsti dall’art. 5, comma 1, lettera f), della Legge 27 marzo 1992, n. 257, recante norme relative alla cessazione dell’impiego dell’amianto”
- Decreto 9 maggio 2001: Standard minimi dimensionali e qualitativi e Linee guida relative ai parametri tecnici ed economici concernenti la realizzazione di alloggi e residenze per studenti universitari di cui alla Legge 14 novembre 2000 n. 338 - (Decreto n. 118) [GU n. 117 del 21 maggio 2002 - Suppl. Ordinario n. 107]
- Legge 23 marzo 2001, n. 93. Disposizioni in campo ambientale
- Deliberazione 14 marzo 2001. Comitato Nazionale Albo Imprese esercenti servizi di smaltimento dei rifiuti. Modificazioni alla deliberazione 1 febbraio 2000, protocollo n. 002/CN/Albo, recante “Criteri per l’iscrizione all’Albo nella categoria 10: bonifica dei beni contenenti amianto”
- Decreto Ministeriale del 26 giugno 2000 n. 219. Regolamento recante la disciplina per la gestione dei rifiuti sanitari, ai sensi dell’art. 45 del D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22
- Circolare del 15 marzo 2000 n. 4. Note esplicative del DM 1 settembre 1998 recante “Disposizioni relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose (fibre artificiali vetrose)”
- Deliberazione 1 febbraio 2000. Comitato Nazionale Albo Imprese esercenti servizi di smaltimento dei rifiuti. Criteri per l’iscrizione all’albo nella categoria 10 - bonifica dei beni contenenti amianto
- D.Lgs. 19 novembre 1999, n. 528. Attuazione della Direttiva 92/57/CEE concernente le prescrizioni minime di sicurezza e di salute da attuare nei cantieri temporanei o mobili. Modifiche e integrazioni al D.Lgs. 14 agosto 1996, n. 494, recante attuazione della Direttiva 92/57/Cee concernente prescrizioni minime di sicurezza e di salute da attuare nei cantieri temporanei o mobili (TESTO COORDINATO)
- DM 25 ottobre 1999, n. 471. Regolamento recante criteri, procedure e modalità per la messa in sicurezza, la bonifica e il ripristino ambientale dei siti inquinati, ai sensi dell’art. 17 del D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22 e successive modificazioni e integrazioni
- Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 ottobre 1999 n. 3011. Ulteriori disposizioni per fronteggiare l’emergenza nel settore dello smaltimento dei rifiuti nella regione Campania e per il collegato risanamento ambientale, idrogeologico e di regimazione idraulica
- Decreto Ministero Sanità 20 agosto 1999: Ampliamento delle normative e delle metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l’amianto, previsti dall’art. 5, comma 1, lettera f), della Legge 27 marzo 1992, n. 257, recante norme relative alla cessazione dell’impiego dell’amianto
- DM 31 maggio 1999. Individuazione delle lavorazioni vietate per la fornitura di lavoro temporaneo, ai sensi dell’art. 1, comma 4, della Legge 24 giugno 1997, n. 196
- Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 31 maggio 1999 n. 2983. Immediati interventi per fronteggiare la situazione di emergenza determinatasi nel settore dello



- smaltimento dei rifiuti urbani nella regione siciliana (Ordinanza n. 2983)
- Decreto Ministero Lavoro 19 maggio 1999 Individuazione delle attività particolarmente usuranti (art. 59, comma 11 della Legge 449/1997)
  - Circolare del 29 aprile 1999 n. 34. Oggetto: Indumenti di lavoro e dispositivi di protezione individuale
  - D.Lgs. Governo del 13 gennaio 1999 n. 41. Attuazione delle direttive 96/49/CE e 96/87/CE relative al trasporto di merci pericolose per ferrovia
  - Legge ordinaria del Parlamento del 31 dicembre 1998 n. 485. Delega al Governo in materia di sicurezza del lavoro nel settore portuale marittimo
  - Decreto Ministeriale 29 settembre 1998, n. 382: Regolamento recante norme per l'individuazione delle particolari esigenze negli istituti di istruzione ed educazione di ogni ordine e grado, ai fini delle norme contenute nel D.Lgs. 19 settembre 1994, n. 626, e successive modifiche e integrazioni
  - Decreto Ministero Ambiente 3 settembre 1998, n. 370: Regolamento recante norme concernenti le modalità di prestazione della garanzia finanziaria per il trasporto transfrontaliero di rifiuti
  - DM 4 agosto 1998, n. 372: Regolamento recante norme sulla riorganizzazione del catasto dei rifiuti
  - Decreto Ministero Ambiente 28 aprile 1998, n. 406: Regolamento recante norme di attuazione di direttive dell'Unione europea, avente a oggetto la disciplina dell'Albo nazionale delle imprese che effettuano la gestione dei rifiuti
  - Legge 24 aprile 98, n. 128: Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alla CEE (Legge Com. 1995-1997)
  - DM 1 aprile 1998, n. 145. Regolamento recante la definizione del modello e dei contenuti del formulario di accompagnamento dei rifiuti ai sensi degli artt. 15, 18, comma 2, lettera e), e comma 4, del D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22
  - Decreto Ministero Industria Commercio Artigianato 26 marzo 1998. Elenco contenente i nomi delle imprese e dei materiali sostitutivi dell'amianto che hanno ottenuto l'omologazione
  - Decreto Ministero Ambiente 11 marzo 1998, n. 141: Regolamento recante Norme per lo smaltimento in discarica dei rifiuti e per la catalogazione dei rifiuti pericolosi smaltiti in discarica
  - Circolare Ministero Lavoro e Previdenza Sociale, 5 marzo 1998, n. 30 Ulteriori chiarimenti interpretativi del D.Lgs. 494/1996 e del D.Lgs. 626/1994
  - DM 1 marzo 1998, n. 148. Regolamento recante approvazione del modello dei registri di carico e scarico dei rifiuti ai sensi degli artt. 12, 18, comma 2, lettera m), e 18, comma 4, del D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22
  - DM 5 febbraio 1998. Individuazione dei rifiuti non pericolosi sottoposti alle procedure semplificate di recupero ai sensi degli artt. 31 e 33 del D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22
  - Linee guida sull'applicazione del D.Lgs. 494/1996. A cura del Coordinamento delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano (Versione definitiva approvata il 9 ottobre 1997 e modificata nell'ottobre 1998)
  - DM 7 luglio 1997: Approvazione della scheda di partecipazione al programma di controllo di qualità per l'idoneità dei laboratori di analisi che operano nel settore "amianto"
  - Decreto Ministero Industria Commercio Artigianato 12 febbraio 1997. Criteri per l'omologazione dei prodotti sostitutivi dell'amianto
  - Decreto Ministero Ambiente 12 febbraio 1997: Criteri per l'omologazione dei prodotti sostituti-

- tivi dell'amianto (GU n. 60 del 13 marzo 1997)
- D.Lgs. 5 febbraio 1997, n. 22 “Decreto Ronchi Ter” Attuazione delle Direttive 91/156/CEE sui rifiuti, 91/689/CEE sui rifiuti pericolosi e 94/62/CE sugli imballaggi e rifiuti di imballaggio (Testo aggiornato con le modifiche e integrazioni apportate dal D.Lgs. 8 novembre 1997, n. 389 e dalla Legge 9 dicembre 1998, n. 426)
  - D.Lgs. 3 febbraio 1997, n. 52. Attuazione della Direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose
  - D.Lgs. 242/1996. Disposizioni integrative e correlative del Decreto Legislativo 626/1994
  - Decreto Legislativo 14 agosto 1996, n. 494. Attuazione della direttiva 92/57/CEE concernente le prescrizioni minime di sicurezza e di salute da attuare nei cantieri temporanei o mobili.
  - Decreto Legislativo 14 agosto 1996, n. 493. Attuazione della direttiva 92/58/CEE concernente le prescrizioni minime per la segnaletica di sicurezza e/o di salute sul luogo di lavoro.
  - Decreto Presidente Repubblica 4 luglio 1996, n. 459. Regolamento per l'attuazione delle Direttive 89/392/CEE, 91/368/CEE, 93/44/CEE e 93/68/CEE concernenti il riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle macchine.
  - Decreto Ministeriale 14 maggio 1996: Normative e metodologie tecniche per gli interventi di bonifica, ivi compresi quelli per rendere innocuo l'amianto
  - Linee guida per l'applicazione del D.Lgs. 626/1994 A cura del Coordinamento delle Regioni e delle Province autonome con la collaborazione dell'ISPESL e dell'Istituto Superiore di Sanità. Versione definitiva approvata il 22/4/1996 dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano e dagli Istituti centrali
  - Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 16 novembre 1995. Ripartizione di contributi a carico del bilancio dello Stato e relativi all'annualità 1994 per la realizzazione dei piani di cui all'art. 10 della Legge 27 marzo 1992, n. 257 (GU n. 2 del 3 gennaio 1996)
  - Decreto Ministero della Sanità 26 ottobre 95: Normative e metodologie tecniche per la valutazione del rischio, il controllo, la manutenzione e la bonifica dei materiali contenenti amianto nei mezzi rotabili
  - D.Lgs. 17 marzo 1995, n. 114. Attuazione della Direttiva 87/217/CEE in materia di prevenzione e riduzione dell'inquinamento dell'ambiente causato dall'amianto
  - Circolare Ministero Sanità 12 aprile 1995, n. 7. Circolare esplicativa del decreto ministeriale 6 settembre 1994
  - Decreto Ministero Industria Commercio Artigianato 28 marzo 1995, n. 202. Regolamento recante modalità e termini per la presentazione delle domande di finanziamento a valere sul fondo speciale per la riconversione delle produzioni di amianto, previsto dalla Legge 27 marzo 1992, n. 257, concernente norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto
  - D.Lgs. 19 settembre 1994, n. 626
  - Decreto Ministero della Sanità 6 settembre 1994: Normative e metodologie tecniche per la valutazione del rischio, il controllo, la manutenzione e la bonifica dei materiali contenenti amianto presenti nelle strutture edilizie (Circolare esplicativa n. 7 del 12 aprile 95)
  - Decreto Ministero Sanità 5 settembre 1994 Elenco delle industrie insalubri di cui all'art. 216 del testo unico delle leggi sanitarie.
  - Decreto Presidente Repubblica 8 agosto 1994. Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province Autonome di Trento e di Bolzano per l'adozione di piani di protezione, di decontaminazione, di smaltimento e di boni-



- fica dell'ambiente, ai fini della difesa dai pericoli derivanti dall'amianto
- D.Lgs. 19 marzo 1994, n. 626. Attuazione delle Direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE e 90/679/CEE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori sul luogo di lavoro
  - Circolare Regionale Assessorato alla Sanità 7 dicembre 1993 n. 42: Rimozione di coperture in cemento-amianto
  - D.Lgs. 11 agosto 1993, n. 374: I mestieri a rischio - Le attività previste dalla tabella A allegata al Decreto
  - Legge 4 agosto 1993, n. 271. Conversione in Legge, con modificazioni, del Decreto Legge 5 giugno 1993, n. 169, recante disposizioni urgenti per i lavoratori del settore dell'amianto
  - Circolare Ministero Industria Commercio 17 febbraio 1993, n. 124976. Modello unificato dello schema di relazione di cui all'art. 9, commi 1 e 3, della Legge 27 marzo 1992, n. 257, concernente le imprese che utilizzano amianto nei processi produttivi o che svolgono attività di smaltimento o di bonifica dell'amianto
  - D.Lgs. 4 dicembre 1992, n. 475. Attuazione della Direttiva 89/686/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1989, in materia di ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi di protezione individuale
  - Legge 27 marzo 1992 n. 257. Norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto.
  - D.Lgs. 25 gennaio 1992, n. 77. Attuazione della Direttiva 88/364/CEE in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi di esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro
  - DPR 8 novembre 1991, n. 435 ("Approvazione regolamento per la sicurezza della navigazione e della vita umana in mare")
  - D.Lgs. 15 agosto 1991, n. 277: Attuazione delle Direttive n. 80/1107/CEE, n. 82/605/CEE, n. 83/477/CEE, n. 86/188/CEE e n. 88/642/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro, a norma dell'art. 7 della Legge 30 luglio 1990, n. 212
  - Decreto Interministeriale 12 luglio 1990. Linee guida per il contenimento delle emissioni inquinanti degli impianti industriali e la fissazione dei valori minimi di emissione
  - Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21 luglio 1989 (GU n. 171 del 24 luglio 1989): Adeguamento emissioni in atmosfera
  - Decreto Ministero dell'Ambiente 26 aprile 1989: Catasto rifiuti speciali
  - Decreto Ministero del Lavoro 20 giugno 1988: Premi assicurativi rischio asbestosi
  - Decreto del Presidente della Repubblica del 24 maggio 1988 n. 215 (SO alla GU n. 143 del 20 giugno 1988): Divieto Crocidolite con deroghe
  - Decreto Ministero della Sanità 2 marzo 1987: Elenco industrie insalubri
  - Decreto Ministero del Lavoro 21 gennaio 1987: Visite periodiche ai lavoratori a rischio asbestosi
  - Decreto 16 ottobre 1986: Integrazione delle norme del decreto del Presidente della Repubblica 9 aprile 1959, n. 128, in materia di controllo dell'aria ambiente nelle attività estrattive dell'amianto
  - Circolare Ministero Sanità 10 luglio 1986, n. 45. Piano di interventi e misure tecniche per l'individuazione ed eliminazione del rischio connesso all'impiego di materiali contenenti amianto in edifici scolastici e ospedalieri pubblici e privati
  - Circolare Ministero Sanità 1 luglio 1986, n. 42.

Indicazioni esplicative per l'applicazione dell'ordinanza ministeriale 26 giugno 1986 relativa alle restrizioni sul mercato e all'uso della crocidolite e di taluni prodotti che la contengono

- Ordinanza Ministero Sanità 26 giugno 1986. Restrizioni all'immissione sul mercato ed all'uso della crocidolite e dei prodotti che la contengono
- Delibera Comitato Interministeriale (pubblicata sul SO n. 52 alla GU n. 253 del 13 settembre 1984) Smaltimento rifiuti T/N di amianto
- Decreto Presidente Repubblica 10 settembre 1982, n. 915. Attuazione delle Direttive CEE n. 75/442 relativa ai rifiuti, n. 76/403 relativa allo smaltimento dei policlorodifenili e dei policlorotrifenili e n. 78/319 relativa ai rifiuti tossici e nocivi
- Legge del 27 dicembre 1975, n. 780: Revisione tabelle lavorazioni a rischio di asbestosi
- Legge 26 aprile 1974, n. 191. Prevenzione degli infortuni sul lavoro nei servizi e negli impianti gestiti dalla Azienda autonoma delle Ferrovie dello Stato
- Decreto Interministeriale 18 aprile 1973: Obbligo denuncia dell'asbestosi
- Decreto Ministeriale del 12 febbraio 1971, aggiornato dal DM 5 settembre 1994 (GU n. 64 del 12 marzo 1971 e GU n. 220 del 20 settembre 1994): Elenco industrie insalubri
- Decreto del Presidente della Repubblica del 30 giugno 1965 n. 1124 (SO alla GU n. 257 del 13 ottobre 1965): Assicurazione contro l'asbestosi
- Decreto Presidente Repubblica 20 marzo 1956, n. 323. Norme per la prevenzione degli infortuni sul lavoro negli impianti telefonici. Aggiornamento: art. 51, D.Lgs. 24 giugno 1998, n. 213)
- Decreto Presidente Repubblica 20 marzo 1956, n. 320. Norme per la prevenzione degli infortuni e l'igiene del lavoro sotterraneo. Aggiornamento: art. 51, D.Lgs. 24 giugno 1998, n. 213
- Decreto Presidente Repubblica 19 marzo 1956, n. 303. Norme generali per l'igiene del lavoro. Aggiornamenti: D.Lgs. 4 giugno 1997, n. 143; DPR 13 settembre 1999; art. 51, D.Lgs. 24 giugno 1998, n. 213 e art. 11, D.Lgs. 300/1999, cit.
- Decreto Presidente Repubblica 19 marzo 1956, n. 302. Norme di prevenzione degli infortuni sul lavoro integrative di quelle generali emanate con decreto del Presidente della Repubblica 27 aprile 1955 n. 547. Aggiornamenti: art. 51, D.Lgs. 24 giugno 1998, n. 213; art. 11, D.Lgs. 300/1999, cit.
- Decreto Presidente Repubblica 7 gennaio 1956, n. 164. Norme per la prevenzione degli infortuni sul lavoro nelle costruzioni
- Decreto Presidente Repubblica 27 aprile 1955, n. 547. Norme per la prevenzione degli infortuni

### Abrogazioni

- D.Lgs. 15 agosto 1991 n. 277 (GU n. 200 del 27 agosto 1991, SO n. 53) abrogato dal D.Lgs. 81/2008
- D.Lgs. 14 agosto 1996 n. 494 (GU n. 223 del 23 settembre 1996, SO n. 156) abrogato dal D.Lgs. 81/2008
- D.Lgs. 5 febbraio 1997 n. 22 (GU n. 38 del 15 febbraio 1997, SO n. 33) abrogato dal D.Lgs. 152/2006
- DM 11 marzo 1998 n. 141 (GU n. 108 del 12 maggio 1998) abrogato dal D.Lgs. 36/2003
- DM 13 marzo 2003 (GU n. 67 del 21 marzo 2003) abrogato dal DM 3 agosto 2005
- Legge 24 novembre 2003 n. 326 (GU 25 novembre 2003) abrogata dal D.Lgs. 66/2010

- DM 3 agosto 2005 (GU n. 201 del 30 agosto 2005) abrogato dal DM 27 settembre 2010

### Fonti comunitarie e dell'UE

- D.Lgs. 9 aprile 2008 n. 81 (Attuazione dell'art. 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro)
- Regolamento (CE) 14 giugno 2006 n. 1013/2006 (Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alle spedizioni di rifiuti)
- Direttiva 19 novembre 2008 n. 2008/98/CE (Direttiva del parlamento europeo e del consiglio relativa ai rifiuti e che abroga alcune direttive)
- Direttiva 30 novembre 2009 n. 2009/148/CE (Relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con l'esposizione all'amianto durante il lavoro)
- Parere 2007/C 97/07 del Comitato economico e sociale europeo in merito alla Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro (versione codificata) [GUUE C97 del 28 aprile 2007]
- Dichiarazione di Bruxelles del 23 settembre 2005 assunta dagli Stati membri in seno alla Conferenza europea sull'amianto (Raccomandazione per l'istituzione di appositi fondi nazionali finalizzati a garantire assistenza alle vittime dell'amianto e alle persone a esso esposte)
- Direttiva 2003/18/CE del 27 marzo 2003 - Parlamento Europeo e Consiglio - che modifica la Direttiva 83/477/CEE del Consiglio sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro (Testo rilevante ai fini del SEE) [GUUE L97 del 15 aprile 2003]
- UNI ISO 10397:2002 - Codice ICS: 13.040.40 dicembre 2002: Emissioni da sorgente fissa - Determinazione delle emissioni da opere di amianto - Metodo di misurazione mediante conteggio delle fibre
- Risoluzione CE n. 161/01 del 3 giugno 2002. Risoluzione del Consiglio del 3 giugno 2002 su una nuova strategia comunitaria per la salute e la sicurezza sul luogo di lavoro (2002-2006)
- Comunicazione CE n. 119/07 del 22 maggio 2002. Procedura d'informazione - Regole tecniche
- Parere CE n. 94/09 del 18 aprile 2002. Parere del Comitato economico e sociale sul tema "Proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante modifica della Direttiva del Consiglio 83/477/CEE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro"
- Decisione CEE/CEEA/CECA n. 272 del 25 marzo 2002. Decisione della Commissione del 25 marzo 2002 che stabilisce i criteri ecologici per l'assegnazione di un marchio comunitario di qualità ecologica alle coperture dure per pavimenti
- Raccomandazione CE n. 680 del 7 settembre 2001. 2001/680/CE: Raccomandazione della Commissione del 7 settembre 2001 relativa agli orientamenti per l'attuazione del regolamento (CE) n. 761/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio sull'adesione volontaria delle organizzazioni a un sistema comunitario di ecogestione e audit (EMAS)
- Decisione CEE/CEEA/CECA n. 573 del 23 luglio 2001. 2001/573/CE: Decisione del Consiglio del 23 luglio 2001 che modifica l'elenco di rifiuti contenuto nella decisione 2000/532/CE della Commissione
- Comunicazione CE del 13 dicembre 2000. Procedura d'informazione - Regole tecniche

- Decisione CEE/CEEA/CECA n. 532 del 3 maggio 2000. Decisione della Commissione del 3 maggio 2000 che sostituisce la decisione 94/3/CE che istituisce un elenco di rifiuti conformemente all'articolo 1, lettera a), della Direttiva 75/442/CEE del Consiglio relativa ai rifiuti e la decisione 94/904/CE del Consiglio che istituisce un elenco di rifiuti pericolosi ai sensi dell'art. 1, paragrafo 4, della Direttiva 91/689/CEE del Consiglio relativa ai rifiuti pericolosi
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 77 del 26 luglio 1999. Direttiva della Commissione del 26 luglio 1999 che adegua per la sesta volta al progresso tecnico l'allegato I della Direttiva 76/769/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi (amianto)
- CEE direttiva Consiglio 16 dicembre 1988, n. 88/642 (che modifica la Direttiva 80/1107/CEE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro)
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 24 del 7 aprile 1998: Direttiva del Consiglio del 7 aprile 1998 sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'arti. 16, paragrafo 1, della Direttiva 89/391/CEE)
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 24 del 17 giugno 1997. Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio del 17 giugno 1997 relativa a taluni elementi o caratteristiche dei veicoli a motore a due o a tre ruote
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 49 del 23 luglio 1996. Direttiva del Consiglio del 23 luglio 1996 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative al trasporto di merci pericolose per ferrovia
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 33 del 22 giugno 1994. Direttiva del Consiglio del 22 giugno 1994 relativa alla protezione dei giovani sul lavoro
- Regolamento CEE/UE n. 259 dell'1 febbraio 1993. Regolamento (CEE) n. 259/93 del Consiglio dell'1 febbraio 1993 relativo alla sorveglianza e al controllo delle spedizioni di rifiuti all'interno della Comunità europea, nonché in entrata e in uscita dal suo territorio
- Regolamento CEE/UE n. 2455 del 23 luglio 1992 del Consiglio del 23 luglio 1992 relativo alle esportazioni e importazioni comunitarie di taluni prodotti chimici pericolosi
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 692 del 23 dicembre 1991. Direttiva del Consiglio del 23 dicembre 1991 per la standardizzazione e la razionalizzazione delle relazioni relative all'attuazione di talune direttive concernenti l'ambiente
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 689 del 12 dicembre 1991. Direttiva del Consiglio del 12 dicembre 1991 relativa ai rifiuti pericolosi
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 659 del 3 dicembre 1991. Direttiva della Commissione del 3 dicembre 1991 che adegua al progresso tecnico l'allegato I della Direttiva 76/769/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi (amianto)
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 382 del 25 giugno 1991. Direttiva del Consiglio del 25 giugno 1991 che modifica la Direttiva 83/477/CEE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro (seconda Direttiva

- particolare ai sensi dell'art. 8 della Direttiva 80/1107/CEE)
- Direttiva CEE/CEEA/CE n. 656 del 4 dicembre 1990. Direttiva del Consiglio del 4 dicembre 1990, relativa alle misure transitorie applicabili in Germania concernenti talune disposizioni comunitarie nel settore della tutela dell'ambiente
  - Direttiva CEE/CEEA/CE n. 394 del 28 giugno 1990. Direttiva del Consiglio del 28 giugno 1990 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni durante il lavoro (sesta Direttiva particolare ai sensi dell'art. 16, paragrafo 1 della Direttiva 89/391/CEE)
  - Raccomandazione CE n. 326 del 22 maggio 1990. Raccomandazione della Commissione del 22 maggio 1990 riguardante l'adozione di un elenco europeo delle malattie professionali
  - CEE Direttiva Consiglio 19 marzo 1987, n. 87/217 (concernente la prevenzione e la riduzione dell'inquinamento dell'ambiente causato dall'amianto)
  - CEE Direttiva Consiglio 12 maggio 1986, n. 86/188 (in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione al rumore durante il lavoro)
  - CEE Direttiva Consiglio 20 dicembre 1985, n. 85/610 (recante settima modifica - amianto - della Direttiva 76/769/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi)
  - CEE Direttiva Consiglio 19 settembre 1983, n. 83/478 (recante quinta modifica - amianto - della Direttiva 76/769/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi)
  - CEE Direttiva Consiglio 19 settembre 1983, n. 83/477 (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con l'esposizione all'amianto durante il lavoro - seconda Direttiva particolare ai sensi dell'art. 8 della Direttiva 80/1107/CEE)
  - CEE Direttiva Consiglio 28 luglio 1982, n. 82/605 (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi a un'esposizione al piombo metallico e ai suoi composti ionici durante il lavoro - prima direttiva particolare ai sensi dell'art. 8 della Direttiva 80/1107/CEE)
  - CEE Direttiva Consiglio 27 novembre 1980, n. 80/1107 (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro)
  - CEE Direttiva Consiglio 20 marzo 1978, n. 78/319 (relativa ai rifiuti tossici e nocivi)
  - CEE Direttiva Consiglio 27 luglio 1976, n. 76/769 (concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi)
  - CEE Direttiva Consiglio 15 luglio 1975, n. 75/442 (relativa ai rifiuti)
- Abrogazioni**
- Regolamento (CE) 6 luglio 2007, n. 801/2007 (GUUE 7 luglio 2007, n. L.179) abrogato dal Regolamento (CE) 1418/2007
  - Direttiva 19 settembre 1983 n. 81/477/CEE (GUCE 24 settembre 1983 n. L.263) abrogata dalla Direttiva n. 2009/148/CEE
  - UNI ISO 10397:2002 - Codice ICS:

13.040.40 dicembre 2002: Emissioni da sorgente fissa - Determinazione delle emissioni da opere di amianto - Metodo di misurazione mediante conteggio delle fibre

### Leggi regionali

- **LEGGE REGIONALE CALABRIA n. 14 del 27 aprile 2011:** Interventi urgenti per la salvaguardia della salute dei cittadini: norme relative all'eliminazione dei rischi derivanti dall'esposizione a siti e manufatti contenenti amianto
- **LEGGE REGIONALE ABRUZZO n. 11 del 4 agosto 2009:** Norme per la protezione dell'ambiente, decontaminazione, smaltimento e bonifica ai fini della difesa dei pericoli derivanti dall'amianto
- **LEGGE REGIONALE LIGURIA n. 5 del 6 marzo 2009:** Norme per la prevenzione dei danni e dei rischi derivanti dalla presenza di amianto, per le bonifiche e per lo smaltimento
- **LEGGE REGIONALE PIEMONTE n. 30 del 14 ottobre 2008:** Norme per la tutela della salute, il risanamento dell'ambiente, la bonifica e lo smaltimento dell'amianto
- **LEGGE REGIONALE LOMBARDIA n. 17 del 29 settembre 2003:** Norme per il risanamento dell'ambiente, bonifica e smaltimento dell'amianto
- **LEGGE REGIONALE MOLISE n. 20 del 7 maggio 2003:** Interventi urgenti per la bonifica dell'amianto
- **LEGGE REGIONALE FRIULI VENEZIA GIULIA n. 22 del 12 settembre 2001:** Disposizioni in materia di sorveglianza, prevenzione e informazione delle situazioni da rischio amianto e interventi regionali ad esso correlati (modificata e integrata dalla LR 3/2005)
- **LEGGE REGIONALE PUGLIA n. 6 del 4 gennaio 2001:** Individuazione dei siti per lo smaltimento dei rifiuti di amianto





## 6. Prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e patologie tumorali asbesto-correlate

### Concetti generali e dimensione del problema

L'amianto, un minerale presente in natura, per le sue straordinarie proprietà di incombustibilità e capacità di isolante termico, elettrico o acustico è stato utilizzato su larga scala in numerosi contesti industriali nel nostro Paese e in diverse aree del mondo.

Le proprietà oncogene dell'amianto sono ormai acclamate sin dalla metà degli anni Sessanta. Come sottolineato nel Capitolo 3, l'amianto genera nell'uomo patologie non oncologiche come l'asbestosi e altre patologie benigne della pleura, e per esso vi sono evidenze sufficienti di associazione causale con il mesotelioma, il tumore del polmone, della laringe e dell'ovaio, ed evidenze limitate di associazione causale con il tumore del faringe, dello stomaco e del colon-retto.

Considerando la pericolosità di questo materiale per la salute umana, dal 1992, nel nostro Paese, ogni attività di estrazione, commercio, importazione, esportazione e produzione di amianto, prodotti di amianto o prodotti contenenti amianto è stata bandita dall'intero territorio nazionale.

Con l'aggiornamento dell'allegato 1 della Direttiva 76/769/CEE del 26 luglio 1999, l'immissione sul mercato e l'uso di fibre d'amianto e dei prodotti

contenenti tali fibre intenzionalmente aggiunte sono stati vietati nei Paesi dell'Unione Europea. Un bando simile è stato anche adottato da diversi Paesi in tutto il mondo.

Tuttavia, in ragione del grande utilizzo passato di amianto nel nostro Paese e in tutta Europa, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in elevate quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi di esposizione ad amianto è attualmente di grande rilevanza a livello sia nazionale sia internazionale.

Molti problemi relativi alla prevenzione delle patologie amianto-correlate sono stati trattati nel recente rapporto prodotto dal Ministero della Salute, da parte del Gruppo di Studio istituito in data 8 marzo 2008 "per la verifica dello stato di attuazione della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento" (<http://www.prevenzioneonline.net>). Tale rapporto – al quale si rimanda per una visione complessiva dei problemi – è costituito da 17 schede relative ad approfondimenti di temi relativi alla prevenzione primaria e secondaria delle patologie amianto-correlate.

## Prevenzione primaria

La prevenzione primaria rappresenta il primo step dell'attività preventiva e comprende tutti gli interventi utili a eliminare o comunque minimizzare l'esposizione al fattore di rischio responsabile di danno alla salute negli esposti.

Importante è tenere presente che per l'amianto non è definita una dose soglia al di sotto della quale non vi è rischio per la salute degli individui esposti, anche se la normativa italiana specifica in materia propone una soglia massima di esposizione consentita di 0,1 fibre per centimetro cubo d'aria; è perciò fondamentale attuare tutti gli interventi di prevenzione primaria previsti dalla normativa atti a evitare l'esposizione al fattore di rischio.

La riduzione dell'esposizione può essere attuata sia con interventi a livello di comunità, mediante l'applicazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita e di lavoro, sia a livello individuale.

Il quadro normativo italiano si sviluppa su tre principali direzioni: restrizioni/divieti di impiego (una serie di decreti e circolari emessi a partire dal 1986 hanno progressivamente limitato e poi vietato l'impiego dell'amianto), protezione dei lavoratori esposti, prevenzione/riduzione dell'inquinamento ambientale (l'aspetto dell'inquinamento ambientale da amianto è stato prevalentemente affrontato nell'ambito delle Leggi sulla protezione generale dell'ambiente).

Il Capitolo 5 riporta estesamente il quadro normativo italiano. Qui di seguito si riporta sinteticamente quanto sinora è noto in termini di impatto attuale o negli anni a venire determinato da tale quadro normativo.

Gli impatti possono esplicitarsi sulle esposizioni (quanto sono state ridotte?), sul guadagno in termini sanitari (quante malattie sono state evitate

o saranno evitate?) e sul fronte economico (si sono ridotti i costi sociosanitari?). Non è facile rispondere alle domande sopra formulate. Per alcune si può farlo utilizzando alcuni indicatori diretti o indiretti.

Riguardo alle esposizioni, e in particolare quelle avvenute prima della messa al bando, occorre considerare non solo le esposizioni nei luoghi di lavoro, ma anche quelle al di fuori, in ambiente domestico per l'uso di manufatti contenenti amianto o per la contaminazione di indumenti di lavoro portati a casa da lavoratori esposti, e nell'ambiente di vita più generale da contaminazione prodotta da aziende dell'amianto.

Le esposizioni professionali ad amianto, oggetto di provvedimenti legislativi specifici sin dal 1965, insieme alla Legge di bando dell'amianto (Legge 257/1992), si sono ridotte consistentemente: nel periodo 1990-1993 erano ancora stimati 680.000 esposti ad amianto in Italia; nei primi anni dopo il bando i lavoratori esposti si erano ridotti intorno a 70.000. Il numero degli esposti o potenzialmente tali per gli anni successivi è recuperabile mediante l'analisi delle relazioni annuali ex art. 9 Legge 257/1992 presentate alle Regioni dalle aziende che operano nel campo delle bonifiche. Si stima che nei 20 anni trascorsi dal bando abbiano operato nel campo delle bonifiche circa 100.000 lavoratori. Le lavorazioni che oggi sono consentite riguardano la manutenzione, la messa in sicurezza o la rimozione dell'amianto o dei materiali contenenti amianto, il trattamento dei relativi rifiuti e lo smaltimento. I lavoratori impiegati nelle operazioni di manutenzione e bonifica vengono registrati in qualità di addetti, potenzialmente esposti. La registrazione comprende i dati anagrafici, le ore di lavoro svolte in condizioni di rischio potenziale e il livello di esposizione. I dati sono riportati nella relazione annuale ex art. 9 Legge 257/1992 e inviati alle ASL competenti per terri-

torio e alle Regioni. I lavoratori che subiscono esposizioni superiori al livello indicato nel D.Lgs. 81/2008 vengono registrati, per quell'evento, nel Registro degli esposti. Il processo di progressiva messa in sicurezza o di rimozione dei materiali contenenti amianto viene operato materialmente da aziende specializzate che devono possedere ben determinati requisiti, nonché attrezzature idonee per effettuare i lavori in sicurezza per i propri lavoratori e per l'ambiente. Le aziende devono essere iscritte all'Albo Nazionale dei Gestori Ambientali, categoria 10, e i propri dipendenti, addetti alle opere di bonifica, devono essere in possesso di specifico patentino rilasciato dalle Regioni, che viene conseguito dopo aver frequentato i corsi specifici previsti dalla normativa.

I lavori di bonifica devono essere preventivamente comunicati alle ASL competenti per territorio presentando il piano di lavoro, un documento che descrive nel dettaglio i tempi e i modi in cui la bonifica verrà effettuata. Entro 30 giorni la ASL deve esprimere un parere sul piano e se necessario chiedere integrazioni. I criteri per la vigilanza su questo tipo di lavori possono variare da Regione a Regione, ma generalmente i cantieri per la bonifica dell'amianto friabile e quelli per l'amianto compatto che interessano quantitativi importanti vengono supervisionati dalle ASL mediante sopralluoghi.

Una quantificazione esatta delle risorse umane dipendenti dal Servizio Sanitario Nazionale e dalle Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente impiegate giornalmente nella sorveglianza su questo fattore di rischio non è al momento disponibile. Stime collocano questa cifra intorno alle 600-700 unità. Si stima di poter presentare i dati definitivi aggiornati nell'ambito della programmata Conferenza Nazionale sull'amianto.

Relativamente alle esposizioni in ambienti diversi da quello occupazionale, una normativa italiana specifica, il D.Lgs. 114 del 17 marzo 1995 che re-

cepisce la Direttiva comunitaria del 1987, definisce i valori limite per le concentrazioni di amianto nelle emissioni in atmosfera ( $0,1 \text{ mg/m}^3$  di aria emessa) e in effluenti liquidi (30 g di materia totale in sospensione per  $\text{m}^3$  di effluente liquido scaricato) ponendo indicazioni a riguardo delle procedure e ai metodi di analisi per la verifica del rispetto dei limiti stessi. Anche gli ambienti confinati ove potrebbe esserci amianto friabile sono stati oggetto di attenzione da parte del legislatore: la Legge 257/1992 ha posto particolare attenzione a questo problema, poi affrontato specificamente dal DPR 8 agosto 1994, nel quale viene reso obbligatorio e vincolante il censimento per gli edifici pubblici, per i locali aperti al pubblico e di utilizzazione collettiva e per i blocchi di appartamenti nei quali sono presenti materiali o prodotti contenenti amianto libero o in matrice friabile. Il DM 6 settembre 1994 ha fissato i limiti di concentrazione ambientale per la restituibilità all'uso di locali dove sono avvenute opere di bonifica in 2 fibre/litro misurate mediante Microscopia Elettronica in Scansione con sonda microanalitica.

Indicatori indiretti dell'impatto della normativa sulla riduzione delle esposizioni deriva dai dati dello smaltimento; secondo i dati forniti dal CNR a oggi vi sono ancora 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare in relazione a 2,5 miliardi di metri quadri di coperture in cemento-amianto presenti sul territorio nazionale. L'ISPRA, nell'Annuario 2011, riporta che i rifiuti contenenti amianto prodotti in Italia nell'anno 2009 ammontano a circa 379.000 tonnellate, con un aumento del 18% rispetto all'anno precedente, probabilmente dovuto agli incentivi disponibili per la sostituzione delle coperture con pannelli fotovoltaici. Avendo la normativa, in primo luogo, messo al bando l'uso diretto di amianto (impiego di materia prima per la produzione di manufatti), ma anche consentito di mettere in atto presidi collettivi e

individuali di prevenzione, nonché stabilito procedure di lavoro in sicurezza, le esposizioni, rispetto a quelle presenti prima del 1992, si sono considerevolmente ridotte. Con tempi di latenza variabili si ridurranno anche gli effetti sanitari a essi correlati. Solo per le asbestosi, ormai da molti anni oggetto di attenzione, sono evidenziabili gli effetti di tali normative. L'asbestosi è il quadro patologico che per primo è stato associato all'esposizione ad amianto ad alti livelli, e che tuttavia in forme lievi potrebbe prodursi anche in seguito a più bassi livelli di esposizione. Applicando le procedure previste dalla normativa vigente in materia di protezione dal rischio si può ritenere poco probabile che tra gli addetti alle opere di bonifica si presentino nuovi casi di asbestosi.

Riguardo ai mesoteliomi, sono indicativi i risultati del sistema di sorveglianza epidemiologica nazionale RENAM di cui è stato riferito estesamente nel Capitolo 3. Attualmente i dati raccolti riguardano oltre 15.000 casi diagnosticati dal 1993 al 2008 con una copertura pressoché completa del territorio nazionale (INAİL - 4° Rapporto RENAM); la loro analisi nel corso degli anni ha permesso, tra l'altro, di comprendere situazioni di esposizione che le attività di censimento dei siti a rischio non avevano evidenziato e di discutere e interpretare le previsioni sull'andamento del mesotelioma, effettuate a partire dai dati di mortalità del tumore pleurico e dai consumi di amianto nel nostro Paese, che hanno indicato come plausibile una riduzione dei casi a partire dal 2015 in relazione alla lunga latenza della malattia.

Il D.Lgs. 81 ha introdotto importanti innovazioni nel campo della prevenzione primaria da attuarsi durante i lavori che comportano la manipolazione di materiali contenenti amianto. Per la prima volta è stato scritto a chiare note che qualunque tipo di lavoro deve prevedere l'utilizzo di Dispositivi di Protezione Respiratoria (DPI), indipendentemente

dal livello di contaminazione ambientale che può prodursi durante il lavoro. I DPI respiratori devono essere inoltre adeguati alla concentrazione dell'inquinante e possedere un Fattore di Protezione Operativo (FPO) tale da non consentire la reale inalazione di fibre a una concentrazione superiore a un decimo del limite previsto dalla norma (0,1 fibre/cm<sup>3</sup>). L'introduzione del meccanismo di calcolo dell'esposizione reale computata mediante l'uso dell'FPO dei DPI obbliga le aziende a effettuare il monitoraggio ambientale durante le opere di bonifica (sostanzialmente durante la rimozione di materiali friabili). L'aver stabilito un legame tra il tipo di DPI respiratorio e il FPO, peraltro previsto nel DM 20 agosto 1999, ha messo in luce il fatto che una maschera respiratoria non protegge in maniera assoluta dall'inquinante, ma esplica la sua funzione protettiva in base alle sue caratteristiche costruttive e al livello di inquinamento presente all'esterno della maschera.

Per quanto concerne gli interventi di prevenzione primaria a livello individuale, in particolare per quanto riguarda il mesotelioma, importante è sicuramente l'informazione/formazione non solo dei lavoratori potenzialmente esposti, ma anche della popolazione generale a cui è utile, a fini preventivi, spiegare come si possa essere esposti all'amianto e che cosa possa comportare questa esposizione, quali siano i comportamenti da adottare per minimizzare il rischio, nonché informare sulla presentazione clinica delle patologie asbesto-correlate.

L'utilizzo dell'informazione/formazione come strumento preventivo pone delle criticità, in particolare nella tecnica e nei contenuti dell'informazione; risulta infatti complesso trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente in modo scarsamente ragionevole la qualità di vita

del soggetto destinatario di tali informazioni. Il metodo più utilizzato per informazione/formazione è quello del counseling.

Negli ultimi anni un'intensa attività di ricerca ha riguardato la chemioprevenzione soprattutto per quanto concerne le patologie neoplastiche asbesto-correlate. In anni passati grandi *trials* hanno testato l'utilizzo di micronutrienti aventi azione antiossidante anche in lavoratori esposti ad amianto, ma nessuno di essi aveva mostrato di possedere sufficienti requisiti di efficacia da poter essere utilizzati a fini preventivi. Più recentemente alcuni studi sembrano suggerire che la somministrazione giornaliera di alcune sostanze quali acido acetilsalicilico, ibuprofene o anche n-acetil-l-cisteina possa funzionare come fattore protettivo sullo sviluppo di alcuni tumori quali il tumore del polmone: il loro potere antiossidante ridurrebbe i meccanismi che stanno alla base della cancerogenesi, come l'over-espressione della Cox-2 e di prostaglandine. Sono necessari sicuramente altri studi in merito prima di poterli utilizzare su larga scala o di proporli a ex-esposti ad amianto al di fuori di ben definiti protocolli di ricerca. È fondamentale distinguere, per una migliore comprensione del concetto proposto, tra la ricerca, che massimizza gli sforzi al fine di dimostrare o falsificare un'ipotesi, e l'intervento che viene messo in atto al fine di fruire dei risultati consolidati della ricerca stessa; è importante inoltre informare adeguatamente i partecipanti a un progetto di ricerca a riguardo dei benefici, ma anche dei rischi in cui possono incorrere nella partecipazione al progetto stesso.

### Prevenzione secondaria

Si considerano interventi di prevenzione secondaria quegli interventi sanitari in grado di modificare la storia naturale delle patologie per le quali vengono attuati: dall'evitare l'evoluzione di pre-

cursori verso l'insorgenza della patologia all'aumentare la sopravvivenza riducendo la mortalità per la patologia considerata. Solo quelle tecniche di diagnosi precoce che portano a un miglioramento dell'esito della malattia sono pertanto attuabili e giustificabili sul piano etico ed economico, come peraltro affermato nella premessa delle Raccomandazioni del Ministero della Salute sugli screening oncologici e come definito nella Raccomandazione specifica dell'Unione Europea n. 2003/878/CE.

In questo processo, importante risulta il ruolo del medico di medicina generale nel caso di soggetti ex-esposti che, una volta in pensione, non sono più soggetti a sorveglianza sanitaria del medico competente: in questa tipologia di soggetti, il medico di medicina generale potrebbe proseguire l'eventuale programma di sorveglianza sanitaria per favorire la diagnosi precoce di patologie asbesto-correlate.

La forma di mesotelioma prevalente è quella con localizzazione pleurica. Questo tipo di tumore maligno si infiltra ampiamente nella pleura, determinando un versamento pleurico e un'importante compromissione, in fase avanzata, della funzionalità e della meccanica respiratoria. La diagnosi precoce sulla base dei sintomi è resa difficoltosa dall'assenza di sintomatologia iniziale o dalla presenza di sintomi sfumati e aspecifici. Non sono disponibili biomarcatori in grado di fornire una stima predittiva sulla possibile insorgenza di mesotelioma pleurico in soggetti esposti. Di conseguenza, non vi sono a oggi evidenze che giustifichino l'avvio di campagne di screening per la diagnosi precoce di mesotelioma pleurico in soggetti asintomatici. Per giustificare una campagna di screening è anche indispensabile la dimostrazione che l'eventuale anticipo diagnostico incida in maniera significativa sulla prognosi della patologia. Nel caso del mesotelioma non c'è alcuna documentazione che

un'eventuale diagnosi precoce in soggetti asintomatici comporti una riduzione della mortalità. Per questi motivi, un orientamento attuale della ricerca scientifica è sviluppare e validare nuovi biomarcatori in grado di evidenziare l'avvenuta attivazione del processo eziopatogenetico caratteristico del mesotelioma pleurico, in assenza di sintomatologia e/o segni clinici.

Un'altra importante neoplasia correlata all'esposizione ad asbesto è il tumore del polmone, che considerando la sua alta incidenza nella popolazione generale (in Italia, 30.000 casi annui negli uomini e 10.000 nelle donne, di cui almeno 1000 attribuibili a esposizioni professionali ad amianto) rappresenta un importante problema nell'ambito dell'oncologia professionale. Tuttavia, il tumore del polmone è associato a livelli di esposizione ad amianto più elevati del mesotelioma e il rischio di sviluppo della neoplasia decresce al cessare dell'esposizione; poiché le esposizioni ad alte dosi di asbesto sono fortemente diminuite negli ultimi 20-30 anni, si stima che attualmente i rischi di tumore del polmone asbesto-correlati siano più bassi che in passato. Le recenti acquisizioni sui meccanismi di cancerogenesi polmonare, associate alle nuove possibilità d'analisi (proteomica, genomica, cromatografica), potrebbero permettere la diagnosi precoce della neoplasia attraverso l'utilizzo di biomarcatori, ovvero sostanze misurabili che siano in grado di segnalare la presenza del tumore, dei quali si parlerà più estesamente nel Capitolo 8. Si è tuttavia lontani dalla possibilità di utilizzare tali marcatori per campagne di screening oncologici rivolte a soggetti asintomatici.

In relazione alla loro natura e ai metodi di misurazione, gli oncomarker vengono classificati in diversi tipi: genetici (mutazioni, cambiamenti nel numero di copie di un gene, cambiamenti nell'espressione di mRNA), epigenetici (cambiamenti nel profilo di metilazione del DNA), proteomici

(cambiamenti in livello e profilo di espressione di proteine), metabolici (modificazione del livello e spettro di metaboliti) e micro-RNA correlati (cambiamenti nel livello e profilo di espressione dei mi-RNA). Attualmente gli oncomarker più utilizzati per la diagnosi e il follow-up di cancro polmonare hanno una bassa sensibilità e comprendono: CEA, NSE e CYFRS21-1, che presentano una sensibilità, rispettivamente, del 55%, 38% e 65% e una specificità del 70%, 97% e 87% per il tumore non a piccole cellule e una sensibilità del 43%, 49% e 36% con specificità del 76%, 95% e 96%, rispettivamente, per quanto riguarda la diagnosi di tumore a piccole cellule. Mutazioni di p53 e K-ras sono state invece osservate nell'espettorato dei pazienti affetti da cancro polmonare, nel liquido broncoalveolare e nel siero; questo potrebbe essere importante al fine di una diagnosi precoce non invasiva per questo tipo di patologia. In alcuni studi, inoltre, è stata anche analizzata l'espressione di mi-RNA, alcuni dei quali appaiono espressi nel siero dei pazienti affetti da questa neoplasia e che potranno essere in futuro utili come indicatori diagnostici e prognostici.

Va comunque segnalato che la capacità predittiva di tali marcatori non è stata ancora chiaramente dimostrata, pertanto il loro eventuale impiego va considerato nell'ambito di eventuali progetti sperimentali di ricerca.

Le stesse considerazioni valgono per l'analisi dell'aria esalata, un'altra semplice e non invasiva tecnica proposta per la diagnosi precoce di processi neoplastici che interessano l'apparato respiratorio e in particolare il tumore del polmone.

L'aria esalata, oltre a consentire un campionamento non invasivo dell'esposizione delle vie respiratorie a cancerogeni inalati, può essere utile per valutarne l'effetto. È stato dimostrato che l'aria espirata da pazienti affetti da neoplasia polmonare presenta un particolare profilo di composti organici volatili



che identifica questi soggetti rispetto a soggetti di controllo e a soggetti con condizioni cliniche che precedono o sono associate alla comparsa del tumore, come broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e fumatori asintomatici. Anche le sostanze non volatili possono essere determinate nell'aria espirata; analizzando il condensato (CAE) si possono determinare indicatori biologici di esposizione, effetto e suscettibilità. Il CAE può essere anche utilizzato per quantificare indicatori di infiammazione, di stress ossidativo e fattori di crescita, ovvero fenomeni che precedono o sono strettamente collegati allo sviluppo della neoplasia, ma anche sostanze che derivano direttamente dal tumore come il DNA di cellule tumorali. Recenti studi hanno mostrato come sia possibile identificare mutazioni e alterazioni geniche specifiche in soggetti con cancro polmonare rispetto a controlli. I dati di letteratura sembrano suggerire, quindi, come l'analisi dell'aria espirata possa avere una forte potenzialità diagnostica nei soggetti affetti da tumore polmonare; non è da escludere che l'associazione di un approccio diagnostico molecolare con le tecniche d'immagine possa migliorare nel futuro la specificità nella prevenzione secondaria dei soggetti a rischio di tumore del polmone. Alle indicazioni e ai limiti dell'analisi dell'aria esalata è dedicato un ampio paragrafo anche nel Capitolo 8.

L'esame da considerare con maggiore attenzione nella prospettiva di una prevenzione secondaria del tumore del polmone è sicuramente la TC spirale; numerose pubblicazioni sono comparse negli ultimi anni relativamente a questo argomento e un vivace dibattito si è aperto a seguito della pubblicazione nel 2006, sul *New England Journal of Medicine*, dei risultati dell'*International Early Lung Cancer Action Programme*, che sembravano evidenziare un aumento della sopravvivenza dei soggetti esposti allo screening in cui era stato possibile effettuare una diagnosi precoce in stadio I. Questo

studio non era però uno studio randomizzato e ciò l'ha reso soggetto a numerose critiche metodologiche nei mesi successivi alla pubblicazione. *Trials* randomizzati per valutare l'efficacia della TC spirale nel ridurre la mortalità per tumore del polmone nei fumatori sono stati svolti in vari Paesi compresa l'Italia. Nel 2011, negli Stati Uniti il *National Lung Screening Trial* (NLST), il più grande studio sinora avviato sull'argomento, è stato bloccato dopo 8 anni di follow-up per avere evidenziato una riduzione del 20% della mortalità per tumore del polmone nel braccio di intervento. Nello stesso anno i ricercatori europei nel meeting svoltosi a Pisa hanno invece deciso di completare i loro *trials*, nonostante il risultato favorevole mostrato dall'analisi intermedia dello studio americano, proprio per la necessità di avere risultati più consistenti sull'efficacia della TC spirale prima di poter utilizzare questa metodica in v.e.p. attività di screening.

La TC potrebbe quindi essere, secondo i dati presenti in letteratura, una metodica utile per la prevenzione secondaria del cancro polmonare, ma studi adeguati dovrebbero essere proposti al fine di trovare protocolli appropriati per la sua applicazione come esame di screening nei casi asbesto-correlati, cercando di conciliare la sua utilità diagnostica con i costi che comporta, nonché con i danni potenziali trattandosi di una tecnica diagnostica a base di radiazioni ionizzanti. Questi devono essere considerati in eventuali protocolli di ricerca e sorveglianza sanitaria, compresa la scelta della periodicità dell'esame.

## Conclusioni

La prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e delle patologie asbesto-correlate è un problema di notevole rilevanza attuale in Italia e in diversi Paesi dell'Europa e del mondo. Nonostante ogni attività di estrazione, commercio, importa-



zione, esportazione e produzione di amianto, prodotti di amianto o prodotti contenenti amianto sia stata bandita dall'intero territorio nazionale italiano fin dal 1992 e a livello europeo dal 1999, in ragione del grande utilizzo passato di amianto, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in grandi quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi derivanti dall'esposizione ad amianto a livello ambientale e lavorativo è un problema molto importante e di estrema attualità. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il legislatore ha provveduto all'emanazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita; l'applicazione di tali normative ha garantito una riduzione dell'esposizione e con diversi periodi di latenza comporterà una riduzione degli effetti indotti dal materiale sulla salute. Tuttavia, un problema rilevante in termini di rischio per la salute risiede ancora nei rifiuti contenenti amianto; secondo i dati forniti dal CNR, a oggi rimangono 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare in relazione a 2,5 miliardi di metri quadri di coperture in cemento-amianto presenti sul territorio nazionale. La prevenzione primaria delle malattie asbesto-correlate si avvale principalmente di interventi sull'ambiente. È anche importante

l'informazione/formazione, sia dei lavoratori esposti, sia della popolazione generale; quest'ultimo intervento, tuttavia, non è esente da criticità per la sua complessità e perché occorre trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente la qualità di vita del soggetto destinatario di tali informazioni. La ricerca intesa a identificare modalità di prevenzione primaria attraverso interventi di chemioprevenzione è promettente, ma non si basa ancora su studi che ne valutino l'eventuale validità e applicabilità.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, le due più importanti patologie asbesto-correlate che vengono considerate nel testo sono il mesotelioma e il tumore al polmone; di fondamentale importanza risulta l'utilizzo di esami di diagnostica strumentale radiologica al fine della diagnosi delle patologie in soggetti asintomatici. Tuttavia, a oggi non vi è alcun test che da solo o in combinazione con altri possa essere utilizzato per campagne di prevenzione secondaria che possano essere avviate a livello di popolazione, e solo ulteriori ricerche sono indicate in questo settore.

Nelle aree ad alto rischio di patologie asbesto-correlate rimane fondamentale la consapevolezza dei medici di famiglia dell'esistenza del problema, al fine del tempestivo dirottamento di casi sospetti verso strutture ospedaliere adeguate.

## 7. Diagnosi e terapia del mesotelioma

In pochi tumori maligni si registrano una così elevata discordanza di opinioni anche tra i clinici più esperti e una totale mancanza di solide evidenze scientifiche sulla strategia terapeutica ottimale, come nel mesotelioma pleurico. In particolare, il quesito fondamentale sul ruolo della chirurgia, della radioterapia e della loro combinazione nel trattamento locoregionale del mesotelioma pleurico rimane del tutto irrisolto. La relativa rarità della malattia e la mancanza di coordinamento tra le poche realtà che a livello nazionale sono in grado di offrire un elevato livello di competenza in tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici hanno fino a oggi reso difficile perseguire e raggiungere qualsiasi obiettivo di ricerca clinica e sperimentale. Tuttavia, è possibile definire delle priorità di ricerca e un'adeguata organizzazione, che consentano in futuro di soddisfare almeno alcune delle fondamentali e legittime esigenze di protezione della salute negli esposti ad amianto e di trattamento ottimale nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

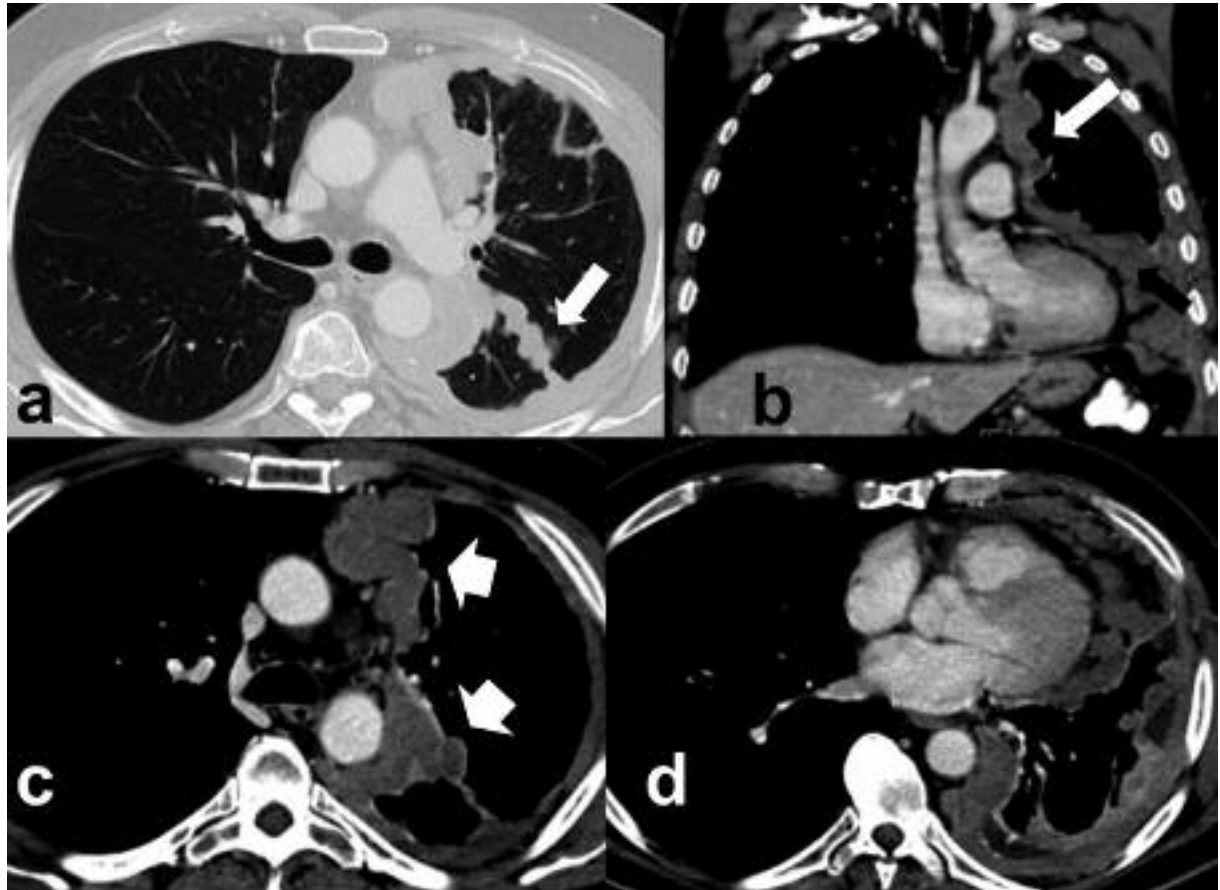
### Diagnosi radiologica

La TC, in particolare con apparecchiature multistrato di ultima generazione, riveste il ruolo principale e di maggiore impatto clinico nella diagnosi

e nella successiva stadiazione del mesotelioma, consentendo una scansione dell'intero volume corporeo in tempi inferiori ai 15 secondi (*Figura 7.1*). La TC è solitamente il primo esame effettuato per il riconoscimento dei pazienti potenzialmente candidabili a un intervento chirurgico, in quanto è in grado di fornire un quadro globale sull'anatomia toracica del paziente e sulla precisa localizzazione di malattia e di identificare i casi con evidenti controindicazioni alla chirurgia (estensione del tumore alla parete toracica, mediastino, peritoneo, presenza di metastasi a distanza).

Già al momento della diagnosi il mesotelioma può presentare, infatti, segni di invasione/infiltrazione locoregionale, con coinvolgimento delle altre strutture toraciche localizzate in sua immediata prossimità:

- gli elementi muscoloscheletrici che costituiscono la parete toracica, con obliterazione dei piani adiposi extrapleurici, invasione dei muscoli intercostali, lisi ed erosione ossea delle coste;
- il mediastino, con segni di infiltrazione a carico del pericardio, delle strutture vascolari (principalmente arterie polmonari, aorta, vene polmonari) dell'esofago e della trachea; l'invasione a livello pericardico può manifestarsi sotto forma di versamento o di nodulazioni;



**Figura 7.1** Studio TC con scansioni assiali in finestra polmonare (a) e mediastinica (c, d) e coronali (b) in un paziente affetto da mesotelioma a livello dell'emitorace sinistro. In (a) si osserva l'interessamento scissurale con presenza di un tessuto a margini bozzoluti lungo tutta la scissura (freccia). Nelle ricostruzioni in finestra mediastinica si osserva il diffuso interessamento del tessuto patologico a livello sia della pleura parietale sia della pleura mediastinica (freccie), con invasione del tessuto adiposo mediastinico e stretta contiguità con l'aorta (c). Ai piani più bassi di scansione (d) si osservano una minima quota di versamento pleurico e un diffuso interessamento del tessuto adiposo dell'angolo cardio-frenico di sinistra. In particolare nella ricostruzione coronale (b) si osserva la riduzione di volume dell'emitorace sinistro rispetto al controlaterale.

- il diaframma, nei casi in cui il tumore sia localizzato nelle regioni basali; in una minima percentuale dei casi può osservarsi anche invasione diretta del fegato.

Le linfoadenopatie ilo-mediastiniche sono di frequente riscontro (40-45% dei pazienti).

Negli stadi più avanzati di malattia possono osservarsi localizzazioni metastatiche a distanza; la diffusione per via ematogena è meno frequente rispetto alla diffusione per contiguità. Le metastasi,

quando presenti, sono localizzate con maggiore frequenza a livello polmonare, con noduli polmonari periferici o, più raramente, con distribuzione miliare; si può osservare anche una diffusione lungo le vie linfatiche con aspetti di linfoangite carcinomatosa, sia per invasione diretta sia per ostruzione al circolo linfatico causato da una linfoadenopatia ilare; in sede extratoracica le sedi più frequenti di localizzazione metastatica sono il fegato e le linfoadenopatie retrocrurali.

La somministrazione di mezzo di contrasto iodato è fondamentale per un'accurata stadiazione di malattia, permettendo un'adeguata valutazione dell'estensione lesionale e della presenza di infiltrazione/invasione delle strutture circostanti, di linfadenopatie a localizzazione ilare e mediastinica, oltre che per la ricerca di localizzazioni a distanza in caso di diffusione metastatica di malattia.

La RM può fornire informazioni addizionali allo studio TC nei pazienti con malattia potenzialmente resecabile o in casi di dubbia invasione delle strutture della parete toracica o del mediastino. Il contributo della RM è quindi fondamentale, in casi selezionati, per un'adeguata stadiazione di malattia.

Lo studio RM viene eseguito sia con utilizzo di sequenze basali (T1 e T2 pesate) sia dopo somministrazione di gadolinio.

Rispetto ai piani muscolari della parete toracica, il mesotelioma appare iso-iperintenso nelle sequenze T1 pesate e lievemente iperintenso nelle sequenze T2 pesate; dopo somministrazione di mezzo di contrasto si assiste a un potenziamento significativo della lesione.

L'eccellente risoluzione di contrasto della RM permette una migliore valutazione del grado di invasione e della sua estensione, specialmente a livello della parete toracica e del diaframma, dando una stima più precisa del grado di resecabilità del tumore.

I segni di invasione delle strutture mediastiniche e della parete toracica in RM sono simili a quelli descritti per la TC. Studi recenti hanno tuttavia dimostrato una migliore accuratezza della RM nell'identificazione del coinvolgimento del diaframma, della fascia endotoracica e in caso di invasione a carattere focale e localizzato della parete toracica. La RM rappresenta quindi la metodica di scelta in pazienti selezionati in cui sussiste un quadro dubbio di invasione e di resecabilità alla TC o

laddove la somministrazione di mezzo di contrasto iodato sia controindicata.

La PET (*positron emission tomography*) con FDG (18F-fluorodesossiglucosio) appare particolarmente utile nella valutazione di piccoli impianti pleurici a distanza dalla massa principale, nell'identificazione di residui di malattia nel postintervento e nell'opportuno follow-up e, complementariamente alla TC, nella stadiazione di malattia. Tuttavia, l'ancora limitata reperibilità delle apparecchiature, così come la produzione di radiocomposti, ne limita l'utilizzo a centri selezionati. In uno studio del 2008, Yildirim et al. hanno valutato la validità della TC-PET nella differenziazione tra malattie benigne della pleura asbesto-correlate e mesotelioma pleurico, ottenendo evidenza dell'accuratezza di questo esame nella diagnosi di questo tipo di patologie. Nel *trial* clinico, l'utilizzo della PET ha permesso di identificare in 15 dei 17 pazienti con mesotelioma pleurico la lesione maligna con sensibilità dell'88,2%, specificità del 92,9% e accuratezza del 90,3%, mentre in 13 su 14 casi di malattie pleuriche benigne ha identificato le lesioni come tali.

Otsuka et al. sostengono, invece, che la TC-PET abbia limitazioni nella valutazione dell'estensione del tumore primitivo e dell'interessamento linfo-nodale, mentre risulta utile nell'identificazione di metastasi a distanza e dell'interessamento di linfonodi sovraclavari e addominali.

### Diagnosi cito-istologica

Il mesotelioma maligno (MM) origina dalle cellule mesoteliali delle membrane sierose (pleura, peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo) che rivestono le omonime cavità dell'organismo. La pleura è interessata dal mesotelioma più frequentemente del peritoneo con un rapporto da 3:1 a 11:1 o più, secondo le casistiche e con dif-

ferenze legate al sesso e dovute all'esposizione professionale all'amianto favorente la sede pleurica e nettamente prevalente in soggetti maschi; meno dell'1% dei casi coinvolge pericardio e tunica vaginale del testicolo. Le descrizioni che seguono si riferiscono principalmente al mesotelioma maligno della pleura (MPM), ma sono valide anche per il MM nelle altre sedi anatomiche.

Negli stadi iniziali il MPM si sviluppa in forma di una fine granulazione lungo la superficie pleurica causando versamento. Negli stadi più avanzati la neoplasia cresce in maniera diffusa con aspetti di multifocalità, forma noduli confluenti, più prominenti sulla pleura parietale (toracica), che si estendono tipicamente lungo le scissure interlobari. Con il progredire della crescita neoplastica, il versamento si riduce e la cavità pleurica si oblitera progressivamente. Il MPM metastatizza per via diretta (alla parete toracica, al diaframma, al pericardio e all'opposta cavità pleurica), frequentemente per via linfatica (linfonodi regionali broncopolmonari, ilari e mediastinici) e più raramente per via ematica (encefalo, fegato, osso, rene e altre sedi).

Il MM peritoneale si sviluppa lungo le superfici sierose dei visceri addominali, spesso in fase iniziale con cospicua produzione di liquido ascitico, ed esita nella fusione completa dei foglietti viscerale e parietale che produce il "congelamento" della cavità peritoneale.

Il MPM è difficile da diagnosticare per l'ampia gamma di patologie che simulano questa neoplasia: sia altri tumori maligni (metastasi di carcinomi o sarcomi), sia condizioni non neoplastiche (proliferazione reattiva del mesotelio o fibrosi della pleura). La diagnosi di certezza di MM è importante (i) per pianificare un corretto regime terapeutico, (ii) per definire la prognosi e (iii) per le implicazioni medico-legali/assicurative o di sanità pubblica in considerazione della frequente associazione tra MM e precedenti esposizioni ad

amianto. La diagnosi è multidisciplinare. È necessaria l'integrazione del quadro clinico e dei dati radiografici (immagini TC) e delle indagini endoscopiche e/o chirurgiche con i risultati degli esami anatomopatologici (citologici, istologici, immunoistochimici).

### Diagnosi istologica

Il *gold standard* (Tabella 7.1) della diagnosi di MM è l'esame microscopico di campioni di tessuto adeguati e rappresentativi della lesione, colorati con metodiche standard (ematossilina-eosina) e tecniche immunoistochimiche. L'esame istologico richiede tessuto ottenuto mediante agobiopsia TC guidata o biopsie multiple chirurgiche (nel caso di MPM la metodica di prelievo raccomandata è la video-toroscopia con un minimo di 5 campioni in sedi distinte).

Il MPM presenta tre principali istotipi secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2004: epiteliale, bifasico (o misto) e sarcomatoide, che include il sottotipo desmoplastico. Ciascun tipo istologico principale comprende un'ampia varietà di pattern cito-architeturali, di cui i più frequenti sono il tubulopapillare, l'adenomatoide (o microghiandolare) e il solido, e la cui conoscenza è rilevante ai fini della diagnosi istopatologica differenziale, sebbene non abbia un significato particolare dal punto di vista clinico. Il tipo epiteliale predomina nelle casistiche (50-67%), seguito per frequenza da quello bifasico (24-35%) e da quello sarcomatoide (7-21%). L'istologia del mesotelioma peritoneale è simile a quella del MPM, anche se l'incidenza del tipo bifasico è inferiore rispetto alla pleura e il tipo sarcomatoide è molto raro. La separazione tra forme epiteliali e sarcomatoidi è importante in quanto la prognosi dei pazienti con MPM epiteliale è più favorevole rispetto a quelli

**Tabella 7.1** Esame istologico nella diagnosi di mesotelioma maligno pleurico<sup>1</sup>

|                     |   |
|---------------------|---|
| Quando si esegue    | In pazienti con versamento pleurico recidivante e ispessimento pleurico sospetti per mesotelioma maligno  |
| Con quale frequenza | Una sola volta, se la diagnosi finale è di certezza. Ai fini di documentazione di recidiva o progressione di neoplasia, l'esame citologico è sufficiente  |
| Con quali rischi    | Metastasi sottocutanee sviluppatanti lungo il percorso dell'accesso strumentale alla cavità   |
| Che cosa si esamina | Frammenti multipli di tessuto (almeno 5)  |
| Validità            | <ol style="list-style-type: none"> <li>Una diagnosi istologica definitiva può essere fatta a condizione che il campione tessutale sia: <ul style="list-style-type: none"> <li>rappresentativo della neoplasia</li> <li>in quantità sufficiente da consentire la caratterizzazione immunohistochimica</li> </ul> </li> <li>Il sottotipo istologico (con il performance status) è attualmente il solo fattore prognostico di rilevanza clinica che può essere utilizzato di routine nel trattamento del paziente con mesotelioma maligno (<i>European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons, 2009</i>)</li> </ol>   |
| Limiti              | <ol style="list-style-type: none"> <li>Nessuna distinzione sulla base del profilo immunohistochimico tra proliferazioni mesoteliali reattive benigne e neoplastiche maligne</li> <li>Possibilità di non corretta definizione del sottotipo istologico, particolarmente in caso di varietà sarcomatoide</li> </ol>   |
| Precauzioni         | <ol style="list-style-type: none"> <li>Non porre diagnosi di mesotelioma maligno esclusivamente su sezioni allestite al microtomo congelatore</li> <li>Non porre diagnosi di mesotelioma maligno esclusivamente sulla base di una biopsia linfonodale in caso di adenopatia superficiale associata a versamento (drenaggio per via linfatica di cellule mesoteliali sfaldate nel liquido di versamento)</li> <li>Adeguare il pannello di anticorpi alla problematica di diagnosi differenziale posta dal singolo specifico caso, tenendo in considerazione sede anatomica della neoplasia e sesso del paziente</li> <li>Disporre di un contesto di appropriati e coerenti reperti clinici, radiologici e/o chirurgici</li> <li>Non considerare la pregressa esposizione ad amianto del caso in esame un criterio diagnostico</li> </ol> |

<sup>1</sup> Le descrizioni si riferiscono principalmente al mesotelioma maligno della pleura, ma sono valide anche per il mesotelioma maligno nelle altre sedi anatomiche.

con MPM sarcomatoide, anche se nelle casistiche più ampie le differenze di sopravvivenza media sono solo di alcuni mesi. Il sottotipo epiteliale, inoltre, costituisce una delle indicazioni alla pneumonectomia extrapleurica.

La classificazione OMS definisce altresì che: (i) nel MPM bifasico (o misto) la componente quantitativamente minoritaria dovrebbe rappresentare almeno il 10% del tumore; (ii) nel MPM sarcomatoide desmoplastico almeno il 50% del tumore dovrebbe consistere di tessuto fibroso denso e sclerotico separato da cellule atipiche disposte in un pattern storiforme o senza pattern.

La versatilità fenotipica è peculiare del MPM, anche nell'ambito di un singolo caso, ed è causa di problematiche di diagnosi differenziale, diverse a seconda dell'istotipo classificativo: carcinomi e altre neoplasie epiteliomorfe per il MPM epiteliale,

sarcomi e altre neoplasie a cellule fusate per il MPM sarcomatoide e neoplasie miste (quali il sinovial sarcoma) per il MPM bifasico.

Sono però le tecniche immunohistochimiche quelle attualmente imprescindibili nella diagnosi istopatologica routinaria del MPM, anche se finora non esiste un unico marcatore tissutale assolutamente specifico e sensibile per MPM. La composizione del pannello di anticorpi dipende dalle problematiche di diagnosi differenziale istomorfologica di ogni singolo caso. Quando occorre distinguere il MPM epitelioide da un adenocarcinoma, l'eventualità più frequente nella pratica quotidiana, in accordo con le raccomandazioni dell'*International Mesothelioma Panel* della *II Consensus Conference Italiana* il pannello anticorpale deve includere almeno 2 marcatori positivi per mesotelio (calretinina e, a scelta, uno tra citocheratina 5/6, podo-



planina/D2-40 e WT-1) e 2 marcatori epiteliali (CEA monoclonale, CD15, Ber-EP4, MOC31, B72.3, BG8 e TTF1) e ogni marcatore dovrebbe essere possibilmente dotato di specificità e sensibilità maggiori dell'80% per la rispettiva lesione. Quando la diagnosi differenziale include istotipi diversi dall'adenocarcinoma polmonare, quali il carcinoma squamocellulare, il pannello anticorpale deve essere ridisegnato di conseguenza (es. citocheratina 5/6 e podoplanina/D2-40 sono frequentemente positive anche nei carcinomi squamocellulari e non sono quindi utili per discriminarli dai MPM). In caso di risultati equivoci o discordanti il pannello anticorpale deve essere ampliato numericamente, aggiungendo altri marcatori mesoteliali ed epiteliali di "seconda linea". Nell'iniziale valutazione di neoplasie sarcomatoidi a sede pleurica il pannello anticorpale deve includere più anticorpi (o un cocktail di anticorpi) anti-citocheratine (AE1/3, CAM 5.2 e citocheratina 7), in quanto l'espressione di citocheratine può essere focale, debole e/o variabile, insieme a calretinina e podoplanina/D2-40. Altri marcatori positivi per MPM epitelioidi, quali WT-1 e citocheratina 5/6, e marcatori positivi epiteliali, quali Ber-EP4, CEA e MOC31, non sono di utilità in questo specifico contesto di diagnosi differenziale. La localizzazione carcinomatosa peritoneale, oggetto di diagnosi differenziale rispetto al mesotelioma peritoneale, può essere primitiva o secondaria di origine ovarica, gastrica, pancreatica, intestinale e, più raramente, mammaria. Il pannello di colorazioni immuno-istochimiche deve essere modificato di conseguenza e i marcatori utili nei soggetti femminili includono calretinina ed eventualmente D2-40 (che può essere positivo anche in alcuni casi di carcinoma sieroso papillare) come marcatori positivi mesoteliali e MOC31, BG8 e, con meno specificità, BerEP4 come marcatori positivi di carcinoma sieroso peritoneale o ovarico. Nei soggetti maschi WT-1 e D2-40 sono

utili in aggiunta a calretinina e per gli adenocarcinomi non sierosi B72.3, MOC31, BG8 e BerEP4 hanno tutti elevata sensibilità e specificità. L'interpretazione del quadro immuno-istochimico deve tenere in considerazione la distribuzione subcellulare della colorazione (citoplasma, membrana citoplasmatica e/o nucleo), mentre non esiste un valore percentuale di positività *cut-off*, anche se viene suggerito un valore > 10% di cellule reattive per marcatori citoplasmatici e di membrana. Le alterazioni molecolari nel MPM consistono in un'alterata espressione e in attivazione o inattivazione di geni critici nel processo di mesoteliomagenesi, in particolare geni tumore-soppressori nei loci INK4 e NF2. Al momento nessun marcatore molecolare è riconosciuto indispensabile per confermare la diagnosi istopatologica di MPM. Studi multicentrici sono necessari per confermare la riproducibilità interlaboratorio di test, quali l'analisi FISH della delezione 9p21 o la valutazione dello stato di metilazione di p16INK4a e p14ARF o il livello di espressione dei miRNA.

### Diagnosi citologica

L'esame citologico (*Tabella 7.2*) prevede il campionamento di cellule mediante il prelievo di versamenti. La diagnosi citologica è molto difficile e non consente un livello di certezza assoluto. È sempre raccomandabile la conferma istologica. È affidabile se formulata da citopatologi esperti. La valutazione citologica di versamenti con adeguata cellularità può essere di notevole ausilio diagnostico in caso di non disponibilità di tessuto o in caso di tessuto insufficiente, nel contesto clinico-strumentale indicativo di MM. Poiché tra i principali criteri diagnostici del MM è inclusa l'identificazione dell'invasione dei tessuti, i campioni citologici non sono adeguati per questo scopo. Tuttavia, la letteratura ha ampiamente descritto i



**Tabella 7.2** Esame citologico di versamento nella diagnosi di mesotelioma maligno

|                     |  |
|---------------------|--|
| Quando si esegue    | All'esordio (oltre il 90% dei pazienti sviluppa versamenti recidivanti)  |
| Con quale frequenza | Molto frequentemente   |
| Con quali rischi    | Implica procedure poco invasive per il prelievo dei campioni (toracentesi/paracentesi) senza rischio di diffusione neoplastica   |
| Che cosa si esamina | Cellule esfoliate nel liquido della cavità   |
| Validità            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primo test diagnostico</li> <li>2. Diagnostico nelle varianti epiteliali (più frequenti)</li> <li>3. Assume valore diagnostico prominente in caso di non disponibilità di tessuto o in caso di tessuto insufficiente per l'esame istologico</li> </ol>   |
| Limiti              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non diagnostico nelle varianti sarcomatose (più rare)</li> <li>2. Poco adeguato per tumore in fase avanzata con versamenti saccati</li> <li>3. Versamenti falsi-negativi per cellule neoplastiche per preparazione tecnica inadeguata, errore del patologo (bassa sensibilità)</li> </ol>  |
| Precauzioni         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Per la diagnosi citologica di mesotelioma maligno sono essenziali un approccio multidisciplinare al paziente (notizie cliniche, immagine TC), un corretto campionamento del materiale, un'eccellente preparazione dei campioni ed esperienza in citopatologia</li> <li>2. È indispensabile che la diagnosi citomorfologica sia avvalorata da colorazioni immunistochemiche, preferibilmente su materiale citoincluso in paraffina utilizzando almeno 2 marcatori positivi per mesotelio (sempre includente la calretinina) e 2 marcatori epiteliali</li> <li>3. Quando possibile, la diagnosi citologica deve essere confermata su campione di tessuto (esame istologico)</li> <li>4. Versamenti recidivanti senza una causa chiara e definita devono essere considerati sospetti di mesotelioma maligno fino a prova contraria</li> <li>5. L'esame citologico negativo per cellule neoplastiche non esclude la diagnosi di mesotelioma maligno</li> <li>6. La diagnosi di mesotelioma maligno deve essere presa in considerazione fino a prova contraria qualora risulti positiva la ricerca di cellule neoplastiche in assenza di una neoplasia primitiva</li> <li>7. In caso di sospetto clinico/radiologico o di diagnosi citologica non conclusiva è indispensabile procedere alla toracosopia con prelievo istologico</li> <li>8. Le cellule mesoteliose possono essere confuse con cellule mesoteliali di natura reattiva e considerate espressione di una "pleurite", oppure possono essere indistinguibili da cellule di un adenocarcinoma</li> </ol> |

criteri citologici per la diagnosi di MM, ma al momento la validità dell'esame citologico nella diagnostica del MM è argomento di accesa discussione tra gli esperti.

L'esame citologico del sedimento cellulare dei versamenti rappresenta la prima opportunità per diagnosticare un MPM: l'accumulo di liquido nel cavo pleurico è spesso la manifestazione iniziale della neoplasia, provoca dispnea e rende necessaria la toracentesi. Il versamento si forma perché la crescita della neoplasia lungo la pleura occlude gli stomi dei capillari linfatici deputati al fisiologico drenaggio del liquido pleurico. I versamenti sono costituiti da una parte liquida e da cellule mesote-

liomatose di sfaldamento che crescono in questa fase liquida, sono molto abbondanti (spesso oltre un litro) e si riformano rapidamente una volta evacuati (versamenti recidivanti). Con il passare del tempo il versamento non è più così abbondante come all'inizio e le cellule neoplastiche rimangono intrappolate nella fibrina e nel tessuto di granulazione sulla superficie pleurica. Le aderenze dei foglietti pleurici contribuiscono alla formazione di raccolte saccate difficili da evacuare e contenenti rare cellule mesoteliali, pertanto i campioni potenzialmente diagnostici sono i primi versamenti. La formazione dei versamenti è indipendente dall'istotipo di MM. Tuttavia, i versamenti associati

a MM epiteliale sono potenzialmente diagnostici per l'abbondanza di aggregati cellulari che dalla superficie del tumore si distaccano nella cavità pleurica, mentre i versamenti nelle forme sarcomatose e bifasiche sono raramente diagnostici, perché queste varianti sfaldano un numero esiguo di cellule neoplastiche.

Il liquido evacuato dovrebbe essere inviato in toto al laboratorio di anatomia patologica, perché la validità dell'esame è correlata alla quantità del sedimento cellulare. Dal sedimento si possono allestire, oltre agli strisci citologici di routine, anche inclusioni in paraffina (cell-block o citoincluso) per gli esami immunohistochimici.

L'aspetto macroscopico del versamento è variabile (sieroso, ematico, o simil-purulento). Il campione può essere molto denso e viscoso; questa tipica caratteristica è apprezzata dall'operatore che esegue la toracentesi per la difficoltà incontrata nell'evacuazione del liquido e dal tecnico di laboratorio che prepara il campione.

La diagnosi citologica al microscopio si basa su tre aspetti principali: (i) abbondante cellularità mesoteliale (la popolazione neoplastica è uniforme, con modeste atipie nucleari, mescolata a cellule mesoteliali normali/reattive prive di atipie); (ii) disposizione delle cellule in aggregati tridimensionali (morule) oppure isolatamente; (iii) citomegalia.

La diagnosi citologica è un processo in cui prima si stabilisce se le cellule sono maligne e poi se queste sono di origine mesoteliale. La diagnosi differenziale include quindi, da una parte, condizioni benigne e, dall'altra, i carcinomi metastatici (molto più frequenti del MM) o altre neoplasie più rare.

Nei casi in cui la citomorfologia è caratteristica, è indispensabile che la diagnosi sia avvalorata da colorazioni immunohistochimiche, da eseguire preferibilmente su materiale citoincluso in paraffina utilizzando almeno 2 marcatori positivi per mesotelio

(sempre includente la calretinina) e 2 marcatori epiteliali (vedi paragrafo "Diagnosi istologica").

Malattie sistemiche, come artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico, processi infettivi polmonari, infarto polmonare, traumi al torace, radioterapia e chemioterapia provocano versamenti recidivanti con quadri di "pleurite" e iperplasia del mesotelio, con cellule mesoteliali atipiche. L'immunohistochimica ha una validità limitata nel distinguere tra cellule mesoteliomatose e cellule mesoteliali reattive/normali.

Problemi ricorrenti nella citodiagnostica differenziale tra MPM e altre patologie sono i versamenti scarsamente cellulari o ematici che limitano la sensibilità diagnostica (falsi negativi), i mesoteliomi ben differenziati (falsi negativi), le iperplasie mesoteliali reattive (rischio di falsi positivi) e i carcinomi metastatici o altra neoplasia maligna metastatica (erronea tipizzazione).

## Chirurgia

Nella maggior parte dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico il ruolo principale della chirurgia consiste nell'ottenimento di una diagnosi patologica definitiva, nel contributo alla stadiazione locoregionale della malattia e nella palliazione ottimale del sintomo principale rappresentato dalla dispnea secondaria a versamento pleurico. Tutti questi obiettivi possono essere raggiunti con un unico atto chirurgico, la toracosopia videoassistita associata a pleurodesi con talco, ben tollerato nella quasi totalità dei casi.

Il trattamento chirurgico del MPM con finalità curativa è invece argomento di grande discussione nella comunità oncologica internazionale. Il ruolo della chirurgia nel *management* di questa patologia, sebbene stabilito nella pratica clinica di molti Centri di riferimento, e comunque nel contesto di protocolli terapeutici multimodali, è tuttora al centro di

controversie. Ancora molto ampia, infatti, è la difformità nei criteri di indicazione chirurgica, nella selezione dei pazienti, nella scelta delle procedure chirurgiche e anche solo nella definizione che i chirurghi danno di tali procedure. Sulla base di queste considerazioni e in supporto allo studio internazionale per la revisione dello staging del MPM, il gruppo di lavoro afferente all'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) e all'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ha prodotto un sondaggio internazionale finalizzato al raggiungimento dell'uniformità di definizione degli interventi chirurgici per MPM eseguiti nella pratica clinica internazionale.

Alla luce delle raccomandazioni emerse dallo studio citato, nel descrivere le procedure chirurgiche per MPM ci si deve attenere alle seguenti nomenclature e definizioni:

- pleuropneumonectomia extrapleurica (*extrapleural pneumonectomy, EPP*): resezione in blocco della pleura parietale e viscerale con il polmone ipsilaterale, il pericardio e il diaframma. Nei casi in cui il tumore non abbia macroscopicamente invaso il pericardio e/o il diaframma, si accetta che queste strutture vengano lasciate intatte;
- pleurectomia/decorticazione estesa (*extended P/D*): pleurectomia parietale e viscerale finalizzata a rimuovere tutto il tumore macroscopicamente visibile con resezione del diaframma e/o del pericardio;
- pleurectomia/decorticazione (*pleurectomy/decortication, P/D*): pleurectomia parietale e viscerale finalizzata a rimuovere tutto il tumore macroscopicamente visibile senza resezione di diaframma o pericardio;
- pleurectomia parziale (*partial pleurectomy*): rimozione parziale di pleura parietale e/o viscerale a scopo palliativo o diagnostico, con residuo di malattia macroscopico.

### **Pleuropneumonectomia extrapleurica (*extrapleural pneumonectomy, EPP*)**

La prima descrizione della tecnica chirurgica, seppure non finalizzata al trattamento del MPM, bensì dell'empima pleurica tubercolare, si deve a Sarot nel 1949. Le prime serie di pazienti trattati con EPP per MPM vengono pubblicate a partire dal 1968, ma è il lavoro del 1976 di Butchart et al. che per la prima volta analizza i risultati di questo intervento prendendo in considerazione aspetti per l'epoca innovativi, come la relazione tra risultati della chirurgia e stadio di malattia, età dei pazienti e problematiche di gestione peri- e postoperatoria. La tecnica chirurgica prevedeva un accesso toracotomico posterolaterale standard con asportazione della VI costa; veniva quindi eseguita la pleurectomia parietale, condotta seguendo il piano di clivaggio tra sierosa e fascia endotoracica dapprima cranialmente, poi caudalmente e quindi fino alla superficie mediastinica posteriormente e anteriormente verso l'ilo, includendo nella preparazione i linfonodi ilari e mediastinici; si procedeva quindi alla pericardiectomia, condotta senza dissociare il pericardio dalla pleura mediastinica, alla preparazione e sezione dei vasi ilari polmonari come per la pneumonectomia intrapericardica e alla frenectomia più o meno estesa, con risparmio, quando possibile, del peritoneo sottostante. Pericardio e diaframma venivano quindi ricostruiti con protesi, ma solo in alcuni casi.

Dall'esperienza di Butchart et al. la tecnica chirurgica dell'EPP non è cambiata in modo sostanziale; piuttosto si sono standardizzati alcuni step, come l'exeresi completa del diaframma nel rispetto del peritoneo sottostante (in assenza di macroscopici segni di infiltrazione) e la ricostruzione pericardica e diaframmatica con protesi.

I risultati dello studio di Butchart et al. (peraltro in linea con quanto asserito da autori precedenti)

da un lato denunciarono l'entità dell'impatto chirurgico di un simile intervento (morbilità: 44,8%; mortalità perioperatoria: 31,0%), dall'altro, però, costituirono il seme per alcune considerazioni oggi più che mai cruciali nella problematica del trattamento del MPM. Gli autori intuirono, infatti, che una più rigida selezione dei pazienti, una più accurata definizione dello stadio di malattia, una più profonda comprensione della biologia dei diversi tipi istologici e una migliore gestione postoperatoria costituivano i punti chiave per ottenere risultati ottimali da questo tipo di chirurgia. Sorprendentemente, ancora oggi gli ostacoli maggiori alla standardizzazione di un protocollo efficace di trattamento per il MPM vengono dall'incompleta definizione di questi parametri. Alcuni elementi sono apparsi chiari fin dai primi studi sul trattamento chirurgico del MPM: la resezione radicale senza residui macroscopici di malattia è l'obiettivo primario della chirurgia con intento curativo; l'istologia epitelioide è associata a una migliore prognosi, mentre i sottotipi sarcomatoide e bifasico sono molto poco influenzati dal trattamento e costituiscono controindicazione a interventi aggressivi come l'EPP; condizioni generali non brillanti, la presenza di comorbilità ed età avanzata costituiscono limiti e spesso vere e proprie controindicazioni a questo tipo di chirurgia; per pazienti con malattia al I stadio (clinico) dovrebbe essere presa in considerazione l'opzione di una chirurgia più conservativa (vedi paragrafo "Pleurectomia/Decorticazione"), mentre per gli stadi II e III l'intervento di EPP trova maggiore giustificazione.

Complessivamente, le serie maggiori a partire dal 1974 riportano mortalità perioperatorie comprese tra 0% e 31%. Nelle esperienze più recenti, morbilità e mortalità associate all'EPP sono rispettivamente comprese tra il 20% e il 50% e tra il 3% e il 7%. Le serie esclusivamente chirurgiche o co-

munque gli studi in cui siano riportati separatamente i dati sulla sopravvivenza relativi al solo trattamento con EPP sono pochi e datati: la più ampia casistica chirurgica precedente il lavoro del 2008 di Flores et al. (663 pazienti) è quella di 332 pazienti descritta da Ruffie et al. nel 1989, in cui viene riportata una sopravvivenza a 2 anni del 17% nei 23 pazienti sottoposti a EPP. Nella precedente serie di Butchart et al. la sopravvivenza a 2 anni era del 10,3%, con 2 lungo-sopravvissuti liberi da malattia rispettivamente a 42 mesi e 6 anni di distanza dalla chirurgia. Nel 2008 Flores et al. riporteranno una mortalità del 7% per EPP, con una sopravvivenza mediana di 12 mesi.

Oggi, i dati sulla sopravvivenza a distanza dopo EPP sono relativi a serie di pazienti trattati con protocolli multimodali e rappresentano il risultato di diverse combinazioni di chemioterapia, chirurgia, radioterapia o altri trattamenti complementari. La sopravvivenza mediana osservata negli studi più rilevanti a partire dal 1998 a oggi è compresa tra 7 e 18 mesi (tra 10 e 29 mesi per pazienti altamente selezionati e con fattori prognostici positivi).

Il razionale alla base dell'EPP è quello del raggiungimento di una più completa radicalità chirurgica: la difficoltà del controllo chirurgico in sedi anatomiche come il recesso pericardiofrenico o il piano di clivaggio tra pleura viscerale e parenchima polmonare fa sì che la pleurectomia/decorticazione esponga, almeno in teoria, a maggiori rischi di incompleta resezione (R1 o addirittura R2). Inoltre, il vantaggio dell'EPP nel contesto di protocolli di trattamento multimodale in cui sia prevista la radioterapia adiuvante è quello di consentire dosaggi pieni, grazie all'asportazione del polmone.

Attualmente, sulla base dei risultati delle esperienze fin qui accumulate, l'indicazione all'intervento di EPP dovrebbe essere riservata a pazienti di età inferiore a 75 anni con *performance status* secondo Karnofsky maggiore di 70, malattia in

stadio II-III, istologia epitelioide. Questa chirurgia deve essere mandatoriamente eseguita da chirurghi esperti, con ampia casistica specifica, in Centri organizzati e di eccellenza.

### **Pleurectomia/decorticazione**

La pleurectomia/decorticazione è stata descritta nel 1963 da Jensik et al. per il trattamento dei versamenti pleurici metastatici. Nel 1975 Martini et al. hanno descritto i risultati di 106 pleurectomie/decorticazioni eseguite per versamenti pleurici maligni: tra questi 14 casi di MPM.

L'intervento di pleurectomia/decorticazione nasce con intento palliativo, finalizzato al controllo del versamento pleurico recidivante, alla liberazione del polmone incarcerato, al miglioramento della meccanica respiratoria e, in misura minore, al controllo della sintomatologia dolorosa. La tecnica chirurgica prevede un accesso toracotomico posterolaterale standard al quinto spazio intercostale, cui può aggiungersi un secondo accesso al decimo spazio per un migliore controllo chirurgico a livello del diaframma. Il primo tempo prevede la creazione di un piano di clivaggio tra pleura viscerale e parenchima polmonare, spesso con l'ausilio del bisturi a lama fredda; non è infrequente la necessità di includere nella sezione alcune isole di parenchima polmonare in corrispondenza dei maggiori ispessimenti pleurici, possibile sede di infiltrazione. Una volta liberata la pleura viscerale fino all'ilo, si procede alla dissezione smussa della pleura parietale lungo il piano di clivaggio con la fascia endotoracica, proseguendo lungo la superficie mediastinica fino all'ilo polmonare, clivando la pleura dal pericardio e dal muscolo diaframmatico (pleurectomia/decorticazione). In presenza di sospetto o evidenza macroscopica di infiltrazione del pericardio o del muscolo diaframma, una o entrambe queste strutture devono essere

incluse nell'exeresi (pleurectomia/decorticazione estesa); nel caso del diaframma si dovrà prestare particolare cura al rispetto del peritoneo sottostante (in assenza di segni di infiltrazione) per evitare disseminazione neoplastica intraperitoneale. I linfonodi ilari e mediastinici vengono inclusi en bloc nella dissezione pleurica. A scopo puramente diagnostico o in presenza di segni che rendano impossibile o controindicato l'exeresi con intento radicale, può trovare indicazione la resezione di alcune zone di pleura viscerale e/o parietale con l'intento, per esempio, di liberare un polmone incarcerato e prevenire o controllare il versamento pleurico (pleurectomia parziale).

Nel corso degli ultimi due decenni, la pleurectomia/decorticazione ha guadagnato crescente considerazione nell'ambito del trattamento con intento radicale del MPM. Questo a causa di alcune considerazioni: sebbene drasticamente ridotte nel corso degli anni, la morbilità e la mortalità associate all'intervento di EPP rimangono comunque rilevanti (si veda quanto esposto in precedenza); l'inquadramento di questo tipo di chirurgia nel contesto dei protocolli multimodali (più promettenti rispetto ai singoli trattamenti) ha comportato un proporzionale aumento delle problematiche cliniche, alcune specifiche di ogni singolo tipo di trattamento, altre frutto della loro combinazione, con numeri elevati di *drop-outs* a diversi stadi del protocollo. Sebbene alcuni sottogruppi di pazienti selezionati e con fattori prognostici positivi abbiano sicuramente beneficiato di un regime terapeutico più aggressivo, i risultati complessivi a medio e lungo termine rimangono comunque interlocutori. In ragione di queste considerazioni, ha guadagnato progressivamente spazio l'intervento di pleurectomia/decorticazione, meno demolitivo e, idealmente, gravato da minori morbilità e mortalità (in letteratura 13-40% e 0-5%, rispettivamente). Diversi studi retrospettivi e di

fase II hanno confrontato l'outcome delle due tecniche, nel tentativo di stabilire uno standard. Il già citato studio del 2008 di Flores et al. su 663 pazienti sottoposti a EPP o pleurectomia/decorticazione per MPM riporta una migliore sopravvivenza mediana per i pazienti sottoposti a pleurectomia/decorticazione (16 *vs* 12 mesi); nel 2012, Lang-Lazdunski et al. hanno riportato i risultati di uno studio prospettico non randomizzato su 76 pazienti trattati con EPP (22 pazienti) o con pleurectomia/decorticazione (54 pazienti) nel contesto di due diversi protocolli multimodali, dimostrando i migliori risultati in termini di morbidità (68% *vs* 27,7%), mortalità (4,5% *vs* 0%) e sopravvivenza mediana (12,8 *vs* 23 mesi) del gruppo pleurectomia/decorticazione. La percentuale di pazienti che hanno potuto completare il protocollo multimodale programmato nel gruppo pleurectomia/decorticazione è stata significativamente superiore al corrispettivo del gruppo EPP (96,3% *vs* 68%). Altro elemento interessante emerso da questo studio è l'outcome dei pazienti con resezione macroscopicamente incompleta (R2) alla pleurectomia/decorticazione, che hanno mostrato sopravvivenze sovrapponibili a quelle dei pazienti con resezione apparentemente radicale con EPP. Il vantaggio della pleurectomia/decorticazione risiede in una migliore ripresa funzionale dopo chirurgia, con maggiore compliance al trattamento successivo. La presenza del polmone, tuttavia, impedisce il raggiungimento di alti dosaggi a un'eventuale radioterapia adiuvante.

Al momento attuale, l'intervento di pleurectomia/decorticazione (estesa o meno) trova indicazione nel trattamento del MPM con intento curativo in pazienti con età maggiore di 65 anni, *performance status* secondo Karnofsky < 70, con malattia al I stadio (clinico) e istologia epitelioide. Tuttavia, questi criteri sono in rapida evoluzione e al momento hanno confini meno netti rispetto

a quanto si potesse pensare in passato: le esperienze più recenti sembrano aprire la porta a una sostanziale equivalenza delle tecniche chirurgiche, a fronte di minori morbidità e mortalità, quando non addirittura una superiorità della pleurectomia/decorticazione rispetto all'EPP. Questi dati devono comunque essere presi in considerazione con molta cautela, tenendo conto dell'influenza di bias di selezione inevitabili e delle difformità nei protocolli multimodali.

## Chemioterapia

Per molti anni, un atteggiamento nichilista ha caratterizzato il trattamento medico dei pazienti affetti da MPM. Infatti, tutti i dati disponibili dalla letteratura fino a circa 10 anni fa riguardavano piccoli studi di fase II che utilizzavano agenti chemioterapici, sia in monoterapia sia in combinazione, con risultati alquanto deludenti: tassi di risposta inferiori al 20% e nessun impatto sulla sopravvivenza. In una metanalisi degli studi pubblicati tra il 1965 e il 2001, il cisplatino è risultato essere il farmaco più attivo in monoterapia, mentre la polichemioterapia è stata associata a un maggiore tasso di risposta senza che questo si traducesse in una sopravvivenza più lunga.

## Prima linea di trattamento

Ci sono pochi dati che valutano il ruolo della chemioterapia rispetto alla migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) nei pazienti affetti da MPM. Uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, promosso dalla *British Thoracic Society and Cancer Research UK*, ha confrontato uno schema di polichemioterapia con metotrexato, vinblastina e cisplatino (braccio MVP) più BSC rispetto a vinorelbina in monochemioterapia più BSC (braccio VIN) rispetto alla sola BSC (braccio



BSC) in pazienti affetti da MPM precedentemente trattati al più con chirurgia/radioterapia, ma non con chemioterapia. Questo studio ha randomizzato 409 pazienti (137 MVP, 136 VIN, 136 BSC) e non ha osservato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) tra la chemioterapia e la BSC (9,5 mesi *vs* 7,6 mesi; HR 0,80;  $p = 0,08$ ). Tuttavia, ha confrontato la BSC con “vecchi” schemi chemioterapici e non sono al momento disponibili dati di confronto tra la BSC e l’attuale trattamento chemioterapico standard di prima linea (combinazione cisplatino/antifolato). O’Brien et al. hanno osservato, però, che nella gestione dei pazienti con sintomi stabili dopo il controllo di qualsiasi versamento pleurico l’utilizzo precoce della chemioterapia con schedula MVP, cioè alla diagnosi, rispetto a quello ritardato, cioè al momento della comparsa di sintomi correlati alla malattia, ha fornito un periodo di controllo dei sintomi più lungo con una tendenza a una migliore sopravvivenza.

Negli ultimi 10 anni, numerosi nuovi agenti citotossici sono stati valutati nel trattamento dei pazienti affetti da MPM, tra cui gemcitabina e agenti antifolati come pemetrexed e raltitrexed. Riguardo a gemcitabina, uno studio ha riportato un tasso di risposta del 48% con gemcitabina in combinazione con cisplatino: tuttavia, ulteriori studi di fase II hanno documentato livelli di efficacia minori. Due studi randomizzati hanno confrontato cisplatino in monochimioterapia rispetto alla sua combinazione con un antifolato. Il primo studio multicentrico di fase III condotto negli Stati Uniti ha confrontato il cisplatino con la combinazione di cisplatino e pemetrexed arruolando 448 pazienti affetti da MPM non pre-trattati con chemioterapia. Il gruppo di pazienti trattati con la combinazione di cisplatino e pemetrexed ha ottenuto un’OS (*overall survival*) mediana significativamente più lunga (12,1 mesi) rispetto al gruppo di pazienti

trattati con cisplatino in monochimioterapia (12,1 mesi *vs* 9,3 mesi; HR 0,77;  $p = 0,020$ ); inoltre, in termini di tasso di risposta, la combinazione ha garantito una remissione parziale di malattia nel 41% dei pazienti rispetto al 16,7% della monochimioterapia ( $p < 0,001$ ). Il secondo studio multicentrico di fase III condotto in Europa ha confrontato il cisplatino in monochimioterapia con la combinazione di cisplatino e raltitrexed in una popolazione di 250 pazienti affetti da MPM non pretrattati con chemioterapia. Anche questo studio ha osservato che la combinazione cisplatino e raltitrexed migliora l’OS rispetto al solo cisplatino (11,4 mesi *vs* 8,8 mesi; HR 0,76;  $p = 0,048$ ), confermando l’efficacia della combinazione di cisplatino con un antifolato nel trattamento medico di pazienti affetti da MPM. L’entità del beneficio di sopravvivenza in entrambi gli studi è risultata simile: un incremento della sopravvivenza mediana di 2,8 mesi nello studio con pemetrexed (da 9,3 a 12,1 mesi) e di 2,6 mesi nello studio con raltitrexed (da 8,8 a 11,4 mesi). Tuttavia, nello studio americano (combinazione cisplatino/pemetrexed) questa differenza è risultata statisticamente più solida ( $p = 0,020$ ) rispetto allo studio europeo (combinazione cisplatino/raltitrexed) [ $p = 0,048$ ], probabilmente a causa del campione di dimensioni limitate. Pertanto, al momento, la combinazione di cisplatino e pemetrexed (ma più in generale di cisplatino con un antifolato) rappresenta lo standard terapeutico nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da MPM localmente avanzato o metastatico. Considerando che l’incidenza di MPM nei pazienti anziani è in aumento e che molti pazienti, quindi, a causa dell’età e delle comorbidità a essa correlata non sono in grado di ricevere una chemioterapia a base di cisplatino, alcuni autori hanno valutato combinazioni contenenti carboplatino anziché cisplatino nel tentativo di ridurre la tossicità pur mantenendo la stessa ef-

ficacia. Pur considerando i limiti di tali studi di fase II non randomizzati, le combinazioni contenenti carboplatino hanno mostrato indirettamente un migliore profilo di tossicità rispetto alle combinazioni contenenti cisplatino, ottenendo sopravvivenze sostanzialmente sovrapponibili. Tale dato è stato confermato all'interno di un Programma di Accesso Allargato, in cui i pazienti trattati con la combinazione carboplatino/pemetrexed hanno ottenuto le stesse sopravvivenze dei pazienti trattati con la combinazione cisplatino/pemetrexed. Pertanto, in pazienti con controindicazione alla somministrazione di cisplatino, un trattamento con la combinazione carboplatino/pemetrexed rappresenta un'adeguata alternativa terapeutica. Inoltre, un'analisi retrospettiva di dati raccolti da due studi di fase II di pazienti trattati con la combinazione carboplatino/pemetrexed come terapia di prima linea non ha osservato alcuna differenza significativa in termini di controllo globale della malattia (60,4% *vs* 66,9%), di tempo alla progressione (7,2 mesi *vs* 7,5 mesi) e di sopravvivenza (10,7 mesi *vs* 13,9 mesi) tra il gruppo di pazienti con età  $\geq 65$  anni rispetto al gruppo di pazienti con età  $< 65$  anni.

## Seconda linea di trattamento

Il ruolo della chemioterapia in seconda linea nei pazienti affetti da MPM non è stato ancora defi-

nito e, a oggi, non costituisce ancora uno standard terapeutico. Tuttavia, vi è una crescente evidenza in letteratura che la chemioterapia in seconda linea non solo è ben tollerata, ma anche attiva. Inoltre, la maggior parte dei pazienti che beneficiano di una prima linea di trattamento presenta ancora un ottimo *performance status* quando viene documentata la progressione radiologica del MPM e comunemente chiedono informazioni sulla terapia di seconda linea. Dal punto di vista pratico, è utile distinguere due differenti popolazioni di pazienti: quella dei pazienti non pretrattati con pemetrexed (sempre più esigua) e quella dei pazienti pretrattati con pemetrexed (ormai la stragrande maggioranza) [Tabelle 7.3 e 7.4].

### Pazienti non pretrattati con pemetrexed

Diversi studi hanno mostrato l'attività di pemetrexed nel trattamento di seconda linea. Sørensen et al. hanno riportato i risultati di uno studio in cui sono state combinate due coorti di pazienti trattate in maniera differente. Dei 39 pazienti inclusi nello studio (precedentemente trattati con regimi a base di platino senza pemetrexed), 28 pazienti sono stati trattati con pemetrexed in monoterapia, mentre 11 pazienti hanno ricevuto la combinazione carboplatino/pemetrexed. I tassi di risposta sono stati, rispettivamente, del 21% e

**Tabella 7.3** Seconda linea di chemioterapia in pazienti non pretrattati con pemetrexed

| Schedula                  | N. pazienti | RR    | mPFS (mesi) | mOS (mesi) |
|---------------------------|-------------|-------|-------------|------------|
| Pemetrexed                | 28          | 21%   | 4,9         | 9,8        |
| Pemetrexed + carboplatino | 11          | 18%   | 7,4         | 9,1        |
| Pemetrexed                | 91          | 5,5%  | NR          | 4,1        |
| Pemetrexed + cisplatino   | 96          | 32,5% | NR          | 7,6        |
| Pemetrexed                | 396         | 12,1% | 4,9         | NR         |
| Pemetrexed                | 123         | 19,2% | 3,8         | 8,6        |

mOS, median overall survival; mPFS, median progression free survival; NR, non rilevato; RR, rischio relativo.

Tabella 7.4 Seconda linea di chemioterapia in pazienti pretrattati con pemetrexed

| Schedula                             | N. pazienti | RR  | DCR | mPFS (mesi) | mOS (mesi) |
|--------------------------------------|-------------|-----|-----|-------------|------------|
| <b>Ritrattamento con pemetrexed</b>  |             |     |     |             |            |
| Pemetrexed/platino                   | 17          | NR  | 65% | NR          | NR         |
| Pemetrexed +/- carboplatino          | 31          | 19% | 48% | 3,8         | 10,5       |
| <b>Trattamento con altri farmaci</b> |             |     |     |             |            |
| Oxaliplatino +/- gemcitabina         | 29          | 7%  | 45% | 2,2         | 5,6        |
| Gemcitabina + vinorelbina            | 30          | 10% | 43% | 2,8         | 10,9       |

DCR, disease control rate; mOS, median overall survival; mPFS, median progression free survival; NR, non rilevato; RR, rischio relativo.

18%, il tempo mediano alla progressione, rispettivamente, di 21 e 32 settimane e la sopravvivenza mediana, rispettivamente, di 42 e 39 settimane. Jänne et al. hanno riportato i risultati dell'impiego di pemetrexed in monoterapia (n = 91) o in combinazione con cisplatino (n = 96) all'interno di un programma di accesso allargato su 187 pazienti che avevano ricevuto precedente chemioterapia sistemica. Il tasso di risposta globale e la sopravvivenza mediana complessiva sono state del 32,5% e di 7,6 mesi per la combinazione rispetto al 5,5% e a 4,1 mesi per pemetrexed in monoterapia. Tuttavia, a causa delle limitazioni del disegno dello studio, non può essere fatto il confronto tra i due gruppi di trattamento. Infatti, i pazienti trattati con la combinazione erano più giovani, avevano un migliore *performance status* prima di iniziare il trattamento e avevano un tasso di risposta superiore al trattamento di prima linea. Questo spiega il maggior numero di cicli di trattamento somministrati al gruppo che ha ricevuto la combinazione.

Uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, ha confrontato pemetrexed + BSC *versus* la sola BSC in pazienti affetti da MPM in seconda linea (cioè dopo una prima linea di trattamento non contenente pemetrexed). Lo studio ha randomizzato 243 pazienti (123 pemetrexed + BSC; 120 BSC). La chemioterapia ha mostrato un van-

taggio rispetto alla BSC in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (3,6 mesi *vs* 1,5 mesi; HR 0,42; p = 0,015), mentre non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di OS (8,4 mesi *vs* 9,7 mesi; HR 0,95; p = 0,743), probabilmente a causa dell'influenza della terapia effettuata dopo il termine dello studio dai pazienti appartenenti al braccio con sola BSC. Pertanto, per i pazienti non prerattati con pemetrexed, la seconda linea di chemioterapia dovrebbe contenere pemetrexed. Tuttavia, poiché la combinazione cisplatino-pemetrexed attualmente costituisce lo standard terapeutico nel trattamento di prima linea dei pazienti con MPM, lo studio della chemioterapia di seconda linea dovrebbe concentrarsi su composti diversi da pemetrexed.

### Pazienti pretrattati con pemetrexed

In un'analisi retrospettiva dei pazienti trattati nello studio americano di fase III (cisplatino *vs* cisplatino/pemetrexed), circa il 42% di tutti i pazienti ha ricevuto un trattamento chemioterapico (PSC) dopo il trattamento di prima linea dello studio. Questo gruppo di pazienti ha avuto una sopravvivenza significativamente migliore (HR 0,56) rispetto ai pazienti che non hanno effettuato alcuna chemioterapia dopo lo studio. Tuttavia, poiché

l'esecuzione o meno del PSC non era stata randomizzata nell'ambito di uno studio, non è possibile sapere se la riduzione del rischio di morte fosse attribuibile alla PSC o al fatto che i pazienti che avevano una sopravvivenza più lunga erano anche in grado di ricevere ulteriori PSC.

Mancano studi prospettici di chemioterapia di seconda linea nei pazienti pretrattati con pemetrexed.

Oxaliplatino in monoterapia o in combinazione con gemcitabina in seconda linea ha mostrato un tasso di controllo della malattia del 45% (7% risposta parziale; 38% stabilità di malattia), un tempo alla progressione di malattia di 2,2 mesi e una sopravvivenza mediana di 5,6 mesi in 29 pazienti pretrattati con la combinazione platino/pemetrexed. La combinazione gemcitabina/vinorelbina, invece, ha mostrato un tasso di controllo della malattia del 43% (10% risposta parziale; 33% stabilità di malattia), un tempo alla progressione di malattia di 2,8 mesi e una sopravvivenza mediana di 10,9 mesi in 30 pazienti.

Il ritrattamento con chemioterapia a base di pemetrexed è stato proposto in pazienti selezionati. In particolare, questa opzione terapeutica è stata valutata in uno studio osservazionale su una serie consecutiva di 31 pazienti pretrattati con una prima linea contenente pemetrexed. Solo i pazienti che avevano mantenuto una risposta o una stabilità di malattia per almeno 3 mesi dopo il trattamento di prima linea erano eleggibili per lo studio. Il tasso di controllo della malattia è stato del 48% (19% risposta parziale; 29% stabilità di malattia).

La sopravvivenza libera da progressione di malattia e la sopravvivenza globale sono state, rispettivamente, 3,5 e 10,5 mesi. Stratificando per la sopravvivenza libera da progressione di malattia alla prima linea, i pazienti con una sopravvivenza libera da progressione di malattia alla prima linea

> 12 mesi hanno ottenuto una sopravvivenza libera da progressione di malattia alla seconda linea di 5,5 mesi rispetto ai 2,5 mesi di coloro che hanno avuto una progressione entro i 12 mesi dal termine della prima linea. Un'ulteriore analisi retrospettiva su 181 pazienti trattati con una seconda linea di chemioterapia ha evidenziato che il ri-trattamento con una combinazione con platino/pemetrexed in pazienti pretrattati con pemetrexed con beneficio riduceva significativamente il rischio di morte rispetto al ri-trattamento con pemetrexed in monoterapia (HR 0,11;  $p < 0,001$ ).

I progressi nella conoscenza della biologia del MPM hanno portato alla valutazione di un certo numero di agenti mirati in studi clinici. Tuttavia, a oggi, la terapia target non ha mostrato alcuna reale efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da MPM.

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici. Quando uno studio non è disponibile o quando i pazienti non sono includibili in un programma terapeutico sperimentale, la chemioterapia in monoterapia con vinorelbina (o con gemcitabina) resta una soluzione ragionevole per la palliazione. In casi selezionati, in pazienti che hanno beneficiato di una prima linea contenente pemetrexed e con una sopravvivenza libera da progressione di malattia a tale trattamento di almeno 6 mesi, il ri-trattamento con terapia contenente pemetrexed può considerarsi una valida opzione terapeutica.

## Radioterapia

L'impiego della radioterapia nel trattamento del MPM è tutt'ora oggetto di controversie in quanto è difficile irradiare ampi volumi a dosi elevate (data la discreta radioresistenza) in stretta vicinanza con organi critici quali il polmone sottostante e il con-

trolaterale, il cuore, il midollo spinale, la milza, il fegato e i reni. La radioterapia entra pertanto a far parte di strategie multimodali.

### Radioterapia palliativa

La radioterapia in un setting palliativo viene utilizzata con lo scopo di ottenere la risoluzione del dolore toracico in pazienti che presentano infiltrazione della parete toracica e/o noduli cutanei. Analisi retrospettive riportano una buona risoluzione della sintomatologia clinica (in circa il 50% dei pazienti) con un tempo alla progressione sintomatologica di circa 2 mesi.

Il frazionamento ottimale non sembra ancora essere definito, anche se come riportato da numerose casistiche i migliori risultati si ottengono con trattamenti ipofrazionati con dosi quotidiane  $\geq 4$  Gy per frazione, come recentemente confermato anche da uno studio presentato all'ESTRO 2012 che riporta i risultati dell'impiego di radioterapia ipofrazionata e accelerata (dose totale prescritta: 25 Gy in 5 frazioni). La compliance dei pazienti è risultata ottima e non sono state registrate tossicità acute di grado 3 o 4.

La radioterapia non trova indicazione per il trattamento dei pazienti con dispnea conseguente a versamento pleurico o da compressione dei vasi mediastinici, verosimilmente a causa della sua radioresistenza e della difficoltà in sede mediastinica dell'uso dell'ipofrazionamento.

### Radioterapia precauzionale

La radioterapia precauzionale è stata proposta al fine di ottenere una riduzione dell'incidenza di diffusione di malattia in sede di biopsia eseguita a fini diagnostici.

Nel 1995 Boutin et al. hanno suggerito l'opportunità di irradiare precauzionalmente la sede di

drenaggio toracico o della biopsia con una dose totale di 21 Gy in 3 frazioni.

Più recentemente, una *pooled analysis* non ha riscontrato alcun vantaggio nell'impiego del trattamento precauzionale in termini di riduzione della recidiva/diffusione lungo il tramite biotico e nessun impatto sulla sopravvivenza e sul decorso naturale della malattia.

Secondo le Linee guida ESMO (*European Society for Medical Oncology*), ERS (*European Respiratory Society*) ed ESTS (*European Society of Thoracic Surgeons*) la sua utilità rimane controversa. È utilizzato in Francia, ma è stato abbandonato in Paesi come il Belgio e l'Olanda.

I gruppi che ne suggeriscono l'impiego ne raccomandano l'avvio il più precocemente possibile e soprattutto in quei pazienti in cui si debba posticipare il trattamento medico.

### Radioterapia radicale

Per la tendenza del MPM a diffondere nel cavo pleurico e lungo le scissure interlobari la radioterapia deve necessariamente comprendere ampi volumi, prossimi a organi critici (polmone, grossi vasi, cuore, midollo, fegato, reni). Questo rappresenta una limitazione importante nel raggiungimento di dosi radicali ( $\geq 54$  Gy). Per questo motivo la radioterapia non può essere considerata un'opzione di trattamento con finalità curativa esclusiva. I recenti progressi tecnologici in radioterapia permettono di impiegare una forma evoluta di radioterapia conformazionale in cui vengono impiegati fasci multipli a fronte d'onda non uniforme: la radioterapia a intensità modulata (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). Tale tecnica permette di realizzare distribuzioni di dose che si conformano strettamente ai volumi tumorali di forma irregolare e convessa, esponendo alle alte dosi volumi minori di tessuti sani, con gradienti di dose elevati.

Questo consente di erogare simultaneamente, nel corso della stessa seduta di trattamento, livelli differenziati a diversi bersagli, cioè di somministrare una dose più elevata alla malattia macroscopicamente obiettabile e una dose inferiore alla malattia subclinica o alle regioni trattate a scopo precauzionale (*simultaneous integrated boost*, SIB) con contrazione del tempo globale di trattamento offrendo un potenziale vantaggio in termini di efficacia biologica.

Con queste incoraggianti premesse l'IMRT appare fattibile e non associata a effetti collaterali acuti di grado severo, tuttavia studi retrospettivi non comparativi riportano un incremento delle tossicità tardive quali: polmoniti post-attiniche fatali, fibrosi polmonare e fistole broncopulmonari in assenza di evidenza di un aumento della sopravvivenza.

In considerazione di ciò e dell'assenza di studi clinici prospettici randomizzati, la radioterapia non è attualmente raccomandata come trattamento radicale esclusivo, qualunque sia la tecnica impiegata.

### Radioterapia dopo pleurectomia

Dopo la pleurectomia/decorticazione si rende necessario comunque l'impiego di dosi curative lesive per il sottostante polmone.

L'irradiazione di tutto l'emittoce con tecnica mista fotoni ed elettroni è stata proposta dal *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC). Questa pratica, tuttavia, non consente un'adeguata omogeneità nella distribuzione della dose, pertanto è stata abbandonata.

L'associazione di radioterapia intraoperatoria (*intra-operative radiotherapy*, IORT) con elettroni al fine di ottenere una maggiore copertura anche delle scissure intralobari, del pericardio e del diaframma riducendo la dose al polmone (dose media

15 Gy) seguita da un trattamento con radioterapia a fasci esterni 3D o con IMRT (dose media 41,4 Gy) è stata riportata con una sopravvivenza mediana, nei 24 pazienti trattati, di 18 mesi. Il 17% dei pazienti ha sviluppato polmonite, il 4% pericardite e il 4% ha avuto stenosi esofagea con necessità di dilatazione.

L'IMRT rimane un'opzione tecnicamente vantaggiosa anche se necessita di ulteriori conferme a causa della disomogenea distribuzione della dose all'interno delle scissure e del pericardio.

### Radioterapia dopo pneumonectomia extrapleurica

La radioterapia dopo pneumonectomia extrapleurica può essere considerata parte integrante di una strategia multimodale seppure in assenza di dati che ne dimostrino l'inequivocabile beneficio in termini di sopravvivenza.

L'IMRT rappresenta attualmente lo standard di trattamento e può essere utilizzata con sicurezza. I primi studi sono stati condotti presso l'*MD Anderson Cancer Center* (MDACC) su un gruppo di 63 pazienti. Il controllo locale si è rivelato eccellente con il 13% di recidive locali e un rischio accettabile di tossicità acuta (nausea, perdita di peso, transitoria dispnea e decesso come conseguenza di sindrome da distress respiratorio).

Le dosi di radioterapia consigliate per questo tipo di trattamento variano, a seconda delle casistiche, tra 50 e 54 Gy in 25-30 frazioni sull'intero letto chirurgico con una sovradosa sulle sedi di mancata radicalità chirurgica.

È obbligatorio ottenere una dose media al polmone controlaterale inferiore a 8,5 Gy ed è raccomandato l'avvio di profilassi per l'infezione pneumococcica in caso di irradiazione dell'emittoce sinistro con importante irraggiamento della milza (*Tabella 7.5*).



Tabella 7.5 Limite di dose per organi a rischio

|            | V15 (%) | V20 (%) | V30 (%) | V45 (%) | V55 (%) | Dmax (Gy) | Dmin (Gy) |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| Polmone    |         | < 7-10  |         |         |         |           | ≤ 8,5     |
| Fegato     |         |         | < 30    |         |         |           |           |
| Rene contr | < 20    |         |         |         |         |           |           |
| Cuore      |         |         |         | < 50    |         |           |           |
| Midollo    |         |         |         | < 10    |         | < 50      |           |
| Esofago    |         |         |         |         | < 30    |           |           |

## Conclusioni

Negli ultimi anni si è assistito a un miglioramento del trattamento e della prognosi del mesotelioma. Buona parte di questi risultati è ascrivibile all'introduzione di nuovi farmaci chemioterapici, costituendo al momento la terapia medica il punto di riferimento nella terapia di tale patologia.

La scelta della procedura chirurgica più idonea è invece materia complessa, che poggia su algoritmi decisionali lontani dall'essere standardizzati. Le evidenze pubblicate in letteratura riguardanti la possibile superiorità di uno dei due principali tipi di interventi con intento radicale (EPP e pleurectomia/decorticazione, sia essa estesa o meno) forniscono dati contrastanti.

Al momento, si avverte l'urgenza di un sistema di staging specifico e accurato, della definizione di parametri diagnostici che permettano un migliore inquadramento preoperatorio dei pazienti e dell'individuazione di fattori prognostici determi-

nanti che possano contribuire alla scelta dell'iter più appropriato.

In assenza di tali elementi, è opportuno che il trattamento chirurgico del paziente affetto da MPM venga stabilito da equipe specialistiche multidisciplinari che abbiano esperienza specifica nel campo, che l'atto operatorio venga condotto da un chirurgo esperto in un Centro di riferimento e che l'assistenza postoperatoria sia altamente specializzata.

È inoltre auspicabile che a livello nazionale e internazionale si possa dare vita a studi prospettici randomizzati che abbiano un disegno sperimentale e dimensioni del campione adeguate a rispondere ad alcuni quesiti fondamentali quali: impatto sulla sopravvivenza e qualità di vita della pleurectomia/decorticazione dopo chemioterapia di induzione rispetto alla sola terapia medica e della terapia trimodale (chemioterapia + pleuropneumectomia + radioterapia) rispetto alla chemioterapia + chirurgia citoreducitiva o alla sola terapia medica.



## 8. Diagnosi e terapia delle malattie asbesto-correlate non neoplastiche

### Inquadramento delle patologie non neoplastiche asbesto-correlate

Benché il carcinoma polmonare e soprattutto il mesotelioma (pleurico o meno spesso peritoneale) rappresentino le più note e temibili complicanze dell'esposizione all'asbesto per la loro evoluzione invariabilmente fatale, l'esperienza clinico-patologica acquisita negli ultimi 30 anni a livello internazionale ha consentito di individuare alcuni caratteristici quadri morbosi. Poiché la modalità più comune di penetrazione nell'organismo di questo gruppo eterogeneo di minerali definito con il termine di asbesto è costituita dall'inalazione delle sue fibre, appare evidente come le manifestazioni cliniche conseguenti a tale penetrazione siano localizzate pressoché esclusivamente a livello dell'apparato respiratorio.

I quadri clinici non tumorali comprendono: a) l'asbestosi; b) la pleurite essudativa acuta; c) la pleurite essudativa cronica; d) le placche pleuriche; e) l'ispessimento pleurico diffuso; f) la broncopneumopatia cronica ostruttiva. La dimensione epidemiologica di tali patologie è ben lungi dall'essere definita ed è per lo più sottostimata in quanto la gran parte delle forme clinicamente silenti o negli stadi iniziali può rimanere a lungo non diagnosticata, anche quando si faccia ricorso

alla diagnostica per immagini e alle indagini istologiche. Con riferimento alle placche pleuriche e agli ispessimenti pleurici diffusi, alcuni studi indicano che, a distanza di tempo variabile da 3 a 34 anni dall'iniziale esposizione all'asbesto, le placche si possono ritrovare in oltre il 50% dei casi, mentre gli ispessimenti sono decisamente più rari, coinvolgendo soltanto il 5% dei pazienti. Anche i tempi di latenza tra esposizione e prima diagnosi sono decisamente differenti per i diversi quadri clinici asbesto-correlati: infatti, mentre gli ispessimenti pleurici possono comparire già dopo 1 anno dall'esposizione all'asbesto, anche se possono poi intercorrere 15-20 anni perché essi siano correttamente diagnosticati, tale latenza è ben più lunga (circa 20-30 anni) perché si manifestino le placche pleuriche e l'asbestosi, ed è ancora più lunga (40 anni o più) per l'insorgenza del mesotelioma.

Appare quindi evidente come sia essenziale definire criteri ragionevolmente attendibili per stabilire che tali patologie non neoplastiche siano asbesto-correlate. A questo scopo, in un documento ufficiale pubblicato nel 2004 come aggiornamento di un precedente "statement" del 1986, l'*American Thoracic Society* ha proposto i seguenti criteri diagnostici: 1) dimostrazione istopatologica e/o mediante diagnostica per immagini di alterazioni strutturali compatibili con patologie asbesto-cor-

relate; 2) coinvolgimento dell'asbesto desunto dall'indagine sull'attività lavorativa del paziente o sui fattori ambientali ai quali egli è stato esposto, dai marcatori di esposizione quali, per esempio, le placche pleuriche o l'isolamento di corpi dell'asbesto; 3) esclusione di altre possibili cause in grado di spiegare tali patologie; 4) documentazione della compromissione funzionale respiratoria [tale documentazione, benché non strettamente necessaria ai fini diagnostici, riveste un'indubbia importanza e può essere validata, oltre che dalla sintomatologia soggettiva e dai rilievi obiettivi polmonari, dalle alterazioni a carattere restrittivo, ostruttivo o misto della funzione ventilatoria e degli scambi gassosi, nonché dai segni della flogosi desumibili dall'esame del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL)].

Attraverso l'inalazione, le fibre dell'asbesto raggiungono il polmone profondo dove inducono fenomeni di alveolite destinati a evolvere gradualmente in fibrosi, la cui entità dipende dalla dose di asbesto alla quale il soggetto è stato esposto. Tuttavia, tali fibre, trasportate dai macrofagi, possono anche raggiungere la superficie pleurica attraverso i vasi linfatici, provocando una flogosi locale. Oltre a depositarsi nelle vie respiratorie, in particolare a livello delle biforcazioni bronchiali, dei bronchioli e degli alveoli, le cellule dell'epitelio alveolare captano le fibre di asbesto e ne favoriscono la migrazione nel tessuto interstiziale. Ne consegue un'alveolite macrofagica caratterizzata da macrofagi che, avendo fagocitato le fibre di asbesto, ne agevolano la rimozione. Tuttavia, poiché questo processo è in maggiore o minor misura incompleto, molte fibre (in particolare quelle più lunghe) permangono in loco. Alcune di esse si rivestono di uno strato proteico ricco in ferro e formano i ben noti "corpi dell'asbesto", destinati a rimanere a lungo nel tessuto polmonare, mentre la gran parte delle fibre rimane non ricoperta e, agevolando la morte programmata

o apoptosi dei macrofagi, stimola la flogosi bronchiolo-alveolare. Nel corso del processo infiammatorio, i macrofagi sono stimolati a produrre una serie di mediatori, tra i quali i radicali dell'ossigeno che richiamano nelle sedi di flogosi granulociti in gran numero, capaci a loro volta di sintetizzare altri mediatori che stimolano la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di fibre collagene e in ultima analisi la fibrosi dei tessuti.

I meccanismi patogenetici sopra schematizzati indicano, quindi, come alla base delle patologie non neoplastiche asbesto-correlate vi siano processi patologici a carattere infiammatorio che comprendono alveolite, flogosi interstiziale, bronchiolite e peri-bronchiolite, cui conseguono fenomeni di fibrosi più o meno estesa. È opportuno altresì sottolineare che, pur essendovi una stretta correlazione tra insorgenza di un quadro clinico non tumorale riferibile all'asbesto e rischio neoplastico, questa evoluzione non si verifica nella maggioranza dei casi, ma rimane una concreta e crescente possibilità con l'allungarsi del tempo di osservazione del paziente.

## Manifestazioni cliniche

### Asbestosi

Come sottolineato a proposito dei criteri diagnostici, l'anamnesi lavorativa e ambientale assume un'importanza cruciale non soltanto per individuare epoca, intensità e durata dell'esposizione occupazionale o ambientale all'asbesto, ma anche per calcolare i tempi di latenza che, nonostante siano ampiamente variabili da caso a caso, in base a quanto sopra ricordato appaiono difficilmente convincenti, in termini di connessione causale, se inferiori ai 10-15 anni.

La sintomatologia soggettiva riferibile all'asbestosi insorge in maniera subdola e progressiva con dispnea per sforzi via via meno intensi, associata per

lo più a tosse non produttiva. Dal punto di vista obiettivo, si possono ascoltare ronchi, sibili e fischi su tutto l'ambito polmonare. Le prove funzionali mostrano una compromissione della capacità ventilatoria, la cui entità è più spesso attestata tra il 10% e il 20%. Il decorso clinico, talora lento tal'altra più rapidamente progressivo, si traduce in accentuazione della dispnea e della sintomatologia broncospastica associata a tosse produttiva, configurando un quadro di bronchite cronica che, in termini funzionali, si traduce in una progressiva perdita della capacità ventilatoria. Nelle forme più avanzate, già all'esame obiettivo generale il paziente può apparire dispnoico e talora cianotico e si può osservare un ippocratismo digitale. L'obiettività respiratoria conferma la dispnea con tachipnea e consente di ascoltare, oltre ai ronchi e ai sibili, anche rantoli crepitanti in sede basale bilaterale. Tali forme severe di asbestosi sono per fortuna diventate di insolita osservazione in quanto, dopo l'innalzamento del livello di attenzione già a partire dagli anni Settanta-Ottanta, la diagnosi è oggi formulata in stadi meno avanzati.

Con il depositarsi delle fibre di asbesto nei polmoni, si innesca un lento, ancorché progressivo, processo di fibrosi interstiziale di entità variabile: dalle forme iniziali e limitate (grado I) che coinvolgono le pareti alveolari, i bronchioli e i dotti alveolari, passando attraverso un graduale impegno degli acini polmonari (gradi II e III), fino al grado IV, caratterizzato da estesa fibrosi e da modificazioni "ad alveare" (*honeycomb*) del parenchima polmonare.

Benché l'entità e la durata dell'eventuale, concomitante esposizione al fumo di sigaretta possano influire sul grado e sulla progressione della fibrosi, l'andamento clinico e la prognosi dell'asbestosi sono molto variabili: accanto a quadri clinici tendenzialmente stabili nel tempo e pauci-sintomatici, si registrano altri caratterizzati da una fibrosi di

grado avanzato, fino ai casi in cui si realizza un'evoluzione neoplastica. Poiché l'asbestosi non è certo l'unica forma di fibrosi interstiziale, può talora sorgere il problema della diagnosi differenziale rispetto ad altre patologie quali la silicosi, la sarcoidosi, la polmonite da ipersensibilità o la fibrosi polmonare cosiddetta idiopatica. In tal caso, il già richiamato criterio di esposizione all'asbesto, desunto dall'indagine occupazionale e/o da fattori ambientali ai quali si è già accennato, nonché la ricerca dei "corpi dell'asbesto" nel BAL o la coesistenza di placche pleuriche (delle quali si tratterà oltre) potrà essere di importante ausilio nel differenziare l'asbestosi da altre forme di fibrosi interstiziale, senza peraltro dimenticare la possibilità che l'asbestosi possa, sia pur raramente, associarsi a un'altra delle patologie interstiziali del polmone sopra menzionate. Analogamente, può talora sorgere il dubbio diagnostico tra lesioni polmonari a carattere nodulare, per lo più multiple, di fibrosi da asbesto, spesso denominate "asbestomi" per le loro caratteristiche pseudo-tumorali e una vera e propria evoluzione maligna dell'asbestosi. Quasi sempre tale dubbio potrà essere chiarito soltanto ricorrendo alla biopsia polmonare toracotomica.

### **Patologie pleuriche non tumorali**

Possono essere acute o croniche. Mentre la prevalenza dell'asbestosi è andata gradualmente riducendosi negli ultimi anni per effetto dell'ormai acquisita consapevolezza degli effetti nocivi dell'asbesto e delle conseguenti misure adottate per ridurre l'esposizione all'inalazione delle sue fibre, le lesioni della sierosa pleurica e soprattutto gli ispessimenti pleurici sono tuttora diagnosticati con relativa frequenza in ragione del fatto che il fattore determinante per la loro insorgenza non è tanto l'entità dell'esposizione, quanto il tempo intercorso dalla prima esposizione del paziente alle fibre di asbesto.

### **Pleurite essudativa acuta**

Può comparire a distanza di 10 o più anni dall'iniziale contatto con l'asbesto e può insorgere come patologia a se stante ovvero essere sovrapposta alla formazione di placche pleuriche. Il versamento pleurico può essere mono- o bilaterale e l'essudato ottenuto mediante toracentesi può mostrare carattere citrino, torbido o persino emorragico. Nel sedimento si ritrovano per lo più neutrofili, eosinofili, linfociti, ma anche cellule mesoteliali e globuli rossi. Soggettivamente il paziente può essere asintomatico, tanto che la pleurite può essere diagnosticata casualmente in seguito a un esame radiografico del torace effettuato per altre cause, ovvero può lamentare toraco-algie, febbre e malessere generale. L'obiettività respiratoria è sovrapponibile a quella delle pleuriti essudative da altre cause e può comportare, in rapporto all'entità del versamento, ipo-spansibilità dell'emitorace interessato, riduzione o assenza del fremito vocale tattile, ipofonesi ovvero ottusità percussoria e sfregamenti pleurici o silenzio respiratorio all'ascoltazione. Il decorso clinico può protrarsi per mesi ed esitare in oblitterazione del seno costo-frenico corrispondente.

Anche in questo caso si pongono non di rado problemi di diagnosi differenziale con altre forme di pleurite essudativa e, a parte i criteri di orientamento diagnostico già menzionati per l'asbestosi, la biopsia pleurica effettuata nel corso di un'indagine toracoscopica potrà consentire di formulare la diagnosi di certezza. Ma anche quando ne sia stata ragionevolmente stabilita la connessione con l'asbesto, un versamento pleurico a lenta evoluzione o con scarsa tendenza alla regressione può indurre il sospetto di un'evoluzione in mesotelioma, ovvero di estensione alla sierosa pleurica di una neoplasia polmonare. Accanto alle altre indagini del caso, una toracentesi esplorativa con esame citologico dell'essudato pleurico potrà fornire un importante ausilio diagnostico.

### **Pleurite essudativa cronica**

È per lo più preceduta da una forma di pleurite essudativa acuta o subacuta, ma la sua frequenza è minore rispetto a quest'ultima. Si manifesta talora con algie toraciche persistenti, ma nella maggior parte dei casi con una dolenzia sorda, spesso percepita come senso di peso a prevalente localizzazione sottomammaria. Non è raro che, per protrarsi nel tempo della patologia pleurica infiammatoria e per l'abituale assenza di febbre o di altra sintomatologia soggettiva, il paziente impari in qualche modo a "convivere" con il suo versamento, soprattutto quando questo sia di modesta entità ancorché sufficiente a tenere i foglietti pleurici viscerale e parietale distaccati, evitando che il loro sfregamento stimoli le fibre nervose sensitive della pleura parietale e provochi dolore.

Con il trascorrere dei mesi e in conseguenza del sia pur incompleto riassorbimento del liquido pleurico, si possono creare le condizioni favorevoli all'instaurarsi di aderenze tra i due foglietti pleurici e all'insorgenza delle altre patologie pleuriche asbesto-correlate.

### **Placche pleuriche**

Si differenziano dagli ispessimenti pleurici più o meno estesi per essere circoscritti ad aree limitate della pleura. Tali placche sono rilevate, per lo più bilaterali, asimmetriche, non raramente calcifiche e interessano di regola la pleura parietale, preferibilmente nelle sedi postero-basali, pur risparmiando i seni costo-frenici. Istologicamente, sono formate da fibre collagene intrecciate, ricoperte da cellule mesoteliali. L'esperienza raccolta a livello internazionale indica che le placche pleuriche sono le alterazioni più frequenti fra quelle connesse all'asbesto, essendo la loro comparsa, come sopra ricordato, dipendente dal tempo intercorso dalla prima esposizione all'asbesto piuttosto che dall'entità dell'esposizione.



Le placche pleuriche insorgono molto lentamente ma, dopo 3 o 4 decenni dall'iniziale esposizione all'asbesto, possono essere dimostrate in oltre i due terzi dei soggetti. La loro evoluzione è verso la lenta progressione a formare ispessimenti pleurici più estesi. Possibile, ma di regola modesta, è la compromissione della funzione respiratoria nei soggetti nei quali siano presenti soltanto placche pleuriche.

### **Ispessimenti pleurici diffusi**

Coinvolgono per lo più la pleura viscerale e si addestrano talora nel parenchima polmonare mediante setti fibrosi. Possono coesistere con placche pleuriche localizzate nello stesso emitorace o in quello controlaterale, si ritrovano in non oltre il 20% dei pazienti con patologia pleurica asbesto-correlata e possono conseguire a una pleurite esudativa acuta. La loro estensione può essere variabilmente ampia, interessando un intero lobo, ivi compreso il solco interlobare, ma persino un intero polmone. In queste sedi si crea una cotenna fibrosa il cui spessore può oscillare da pochi millimetri a oltre un centimetro e può approfondirsi, creando una fibrosi negli strati più periferici del parenchima polmonare. Negli stadi più avanzati si formano spesso calcificazioni della pleura. Non è raro che gli ispessimenti pleurici possano indurre, dal punto di vista sia clinico sia radiologico, problemi di diagnosi differenziale con il mesotelioma, che è tuttavia molto più rapidamente evolutivo. Ove l'ispessimento pleurico coinvolga l'apice polmonare, possono entrare in discussione, fra le diagnosi alternative, il carcinoma dell'apice polmonare con algie da coinvolgimento del plesso brachiale (sindrome di Pancoast) e la tubercolosi. Come è facilmente intuibile, gli ispessimenti pleurici diffusi possono compromettere la funzione polmonare più frequentemente e in misura più elevata rispetto a quanto accade quando si formino

placche pleuriche. La spirometria può infatti dimostrare una riduzione significativa della capacità vitale forzata (FVC), specialmente quando il processo morboso porti all'insorgenza di pachipleurite con formazione di sinechie tra i due foglietti pleurici, coalescenza dei solchi interlobari e obliterazione del seno costo-frenico, nonché quando il processo sia bilaterale. L'evoluzione clinica di questi quadri morbosi è verso l'insufficienza cardio-respiratoria e il cuore polmonare cronico.

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**

Benché le patologie indotte dall'esposizione all'asbesto siano prevalentemente a carattere restrittivo, si discute tuttora se e in quale misura esse possano comprendere anche alterazioni di tipo ostruttivo. La possibile e concomitante esposizione ad altri agenti e gli effetti svolti dal fumo di sigaretta in coloro che siano anche fumatori possono infatti ingenerare perplessità interpretative. L'associazione tra BPCO ed esposizione all'asbesto è stata comunque riportata anche in non fumatori.

In termini funzionali, i segni riferibili alla BPCO possono essere documentati mediante la spirometria, che mostrerà la riduzione dell'indice di Tiffeneau [rapporto tra volume espiratorio forzato in un secondo ( $FEV_1$ ) e FVC] conseguente alla riduzione del  $FEV_1$ . La deposizione delle fibre di asbesto sulle pareti dei bronchioli potrebbe infatti indurre flogosi, iperplasia dei muscoli lisci e successiva fibrosi, in grado di estendersi ai dotti alveolari. Che queste alterazioni siano da considerare parte del più ampio processo dell'asbestosi o siano invece una patologia delle piccole vie aeree indotta dall'asbesto è tuttora indefinito. È possibile che i riflessi clinici della componente ostruttiva siano limitati, ma essi possono sommarsi a quelli restrittivi, di regola predominanti, accentuando l'entità della compromissione funzionale.

## Il ruolo della medicina del lavoro nella diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate

L'associazione tra esposizione all'asbesto e insorgenza di patologie dell'apparato respiratorio ed extrapolmonari è stata ampiamente documentata nel panorama della letteratura scientifica. Tuttavia, i dati relativi all'impiego di nuovi biomarcatori o all'utilizzo di differenti tecniche diagnostiche nella diagnosi precoce delle patologie asbesto-correlate, nella fase di stadiazione e di inquadramento prognostico delle stesse, necessitano di ulteriori conferme e di successiva validazione. Lo sviluppo di tali metodiche diagnostico-prognostiche appare di notevole importanza nell'ottica di una possibile applicazione in programmi preventivi di medicina occupazionale, rivolti in particolar modo alla popolazione professionalmente esposta all'asbesto e a quella dei lavoratori ex-esposti a tale cancerogeno e, in maniera più ampia, in interventi di tutela della salute pubblica.

L'identificazione e lo sviluppo di test diagnostici innovativi potrebbero inoltre fornire un valido supporto alla diagnosi differenziale tra le diverse patologie asbesto-correlate. Attualmente, infatti, persiste un'evidente difficoltà nella diagnosi differenziale tra il mesotelioma pleurico e l'adenocarcinoma polmonare, soprattutto quello a insorgenza dalla periferia del parenchima polmonare, che impone il ricorso a numerosi e dispendiosi test diagnostici, tra cui le tecniche di immunostochimica rappresentano il *gold standard*.

La ricerca scientifica è pertanto orientata all'identificazione di test non invasivi, di semplice realizzazione e a basso costo, che consentano la diagnosi in fase precoce o addirittura preclinica delle patologie asbesto-correlate e siano in grado di identificare un adeguato profilo prognostico per i soggetti ex-esposti.

## Biomarcatori diagnostici e prognostici

### Marcatori tumorali

Marcatori tumorali presenti nel siero, con valore diagnostico significativo come l'acido ialuronico, gli antigeni carboidratico-specifici 15.3, 125 e 19.9 (CA 15.3, CA 125 e CA 19.9), nonché l'antigene carcinoembrionario (CEA), sono stati studiati per una possibile applicazione nella diagnosi precoce del mesotelioma maligno e del tumore polmonare, dimostrando tuttavia una scarsa specificità e sensibilità. Un altro potenziale indicatore biologico utilizzato nella diagnosi di diverse neoplasie polmonari è il frammento della citocheratina 21-1 (Cyfra 21-1).

### Nuovi marcatori sierici

Nell'ambito delle patologie asbesto-correlate, i marcatori maggiormente studiati per un eventuale futuro impiego come fattori predittivi e di diagnosi precoce sono la mesotelina sierica e l'osteopontina sierica e plasmatica.

La mesotelina (SMRP) è una glicoproteina della superficie cellulare minimamente rappresentata sulle cellule mesoteliali normali di pleura, pericardio e peritoneo, ma altamente espressa nel mesotelioma e in altri tumori, tra i quali il tumore del pancreas e il carcinoma ovarico. L'utilità della SMRP è stata dimostrata in alcune applicazioni cliniche quali la diagnosi differenziale tra mesotelioma pleurico maligno e patologie respiratorie benigne, il monitoraggio della risposta al trattamento terapeutico del mesotelioma pleurico maligno, nonché l'utilizzo del marcatore come fattore prognostico indipendente per la stessa patologia. Diversi studi hanno stimato che la concentrazione di 1 nM sia il valore di SMRP associato alla migliore combinazione di sensibilità e specificità per discriminare tra mesotelioma pleurico maligno e patologie respiratorie benigne, tra soggetti sani esposti e soggetti non esposti, nonché tra tumore

del polmone e controlli o soggetti affetti da patologie respiratorie benigne. Inoltre, la concentrazione di SMRP è risultata inversamente correlata con la sopravvivenza dei pazienti affetti da mesotelioma, a sostegno dell'importanza del valore prognostico di tale marcatore.

L'osteopontina (OP) è una glicoproteina multifunzionale secreta in tutti i fluidi corporei, presente nell'osso, ma anche in vari tipi cellulari compresi macrofagi, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e cellule epiteliali. È coinvolta in molti processi biologici, compresi la formazione e il rimodellamento del tessuto osseo, la stimolazione dei macrofagi e dei linfociti, la sopravvivenza e la migrazione cellulare. Risulta sovraespressa in vari tumori, tra i quali il mesotelioma pleurico, e appare correlata con invasività, progressione e metastatizzazione tumorale. L'OP è stata proposta come biomarcatore per la diagnosi precoce di mesotelioma pleurico. Se da un lato l'OP costituisce un promettente indicatore di rischio per lo sviluppo di mesotelioma pleurico maligno in soggetti esposti o ex-esposti all'asbesto, dall'altro è stato dimostrato che elevati livelli di OP si possono riscontrare in una molteplicità di patologie polmonari e in diverse forme tumorali, indebolendo la specificità del marcatore per la diagnosi di mesotelioma pleurico.

Altri marcatori diagnostici sono attualmente oggetto di ricerca, ma ulteriori studi sono necessari per confermare il loro possibile impiego nella diagnosi precoce e nella prognosi dei soggetti affetti da patologie asbesto-correlate. È stato per esempio recentemente dimostrato che elevati livelli plasmatici di tropomiosina 4 e perossiredossina 1 e 2 correlano con l'esposizione all'asbesto e con la diagnosi di asbestosi.

### **MicroRNA**

Recentemente è stata evidenziata l'importanza dei microRNA (miRNA) come elementi chiave nel-

l'iniziazione e nella progressione dei processi tumorali e l'utilità della loro analisi per una corretta valutazione diagnostica e prognostica delle stesse patologie. I miRNA sono piccoli RNA non codificanti, costituiti da 19-25 nucleotidi, responsabili della regolazione post-trascrizionale di circa il 30% dei geni nell'uomo. Tali molecole rivestono un ruolo importante nello sviluppo tumorale come regolatori di meccanismi coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'angiogenesi, nell'induzione apoptotica e nella resistenza ai chemioterapici antitumorali, ma anche nell'attivazione o inattivazione di oncogeni o oncosoppressori.

È stato ipotizzato che meccanismi cellulari come la regolazione trascrizionale e il silenziamento epigenetico (metilazione del promotore e acetilazione degli istoni), alterazioni della sintesi stessa o la presenza di anomalie a livello delle regioni cromosomiche sulle quali mappano i geni codificanti per i miRNA siano responsabili dell'alterazione del profilo di espressione dei miRNA. In particolare, i meccanismi epigenetici appaiono coinvolti nella regolazione di miRNA, che risultano pertanto bersaglio delle modificazioni epigenetiche, pur essendo essi stessi regolatori dei meccanismi epigenetici, come evidenziato anche in studi condotti su tessuti di mesotelioma pleurico. La possibilità di misurare quantitativamente mediante real time-PCR l'espressione di miRNA permetterebbe, inoltre, una selezione rapida e accurata delle molecole da utilizzare come biomarcatori della patologia.

I differenti profili di espressione dei miRNA possono essere utilizzati nella diagnosi differenziale tra tessuto sano e patologico per individuare la tipologia del tessuto tumorale, qualora sia scarsamente differenziato, e/o per identificare diversi sottotipi dello stesso tumore. Una differente espressione di miRNA è infatti stata dimostrata nei tessuti di soggetti sani rispetto a quelli prelevati

da pazienti affetti da mesotelioma e panel di miRNA differenti sono risultati correlati ai differenti istotipi del tumore. Uno studio recente ha evidenziato come la differente espressione dei miRNA permetta anche una diagnosi differenziale tra mesotelioma pleurico e carcinoma polmonare. Infatti, dall'analisi di campioni istologici dei due differenti tumori è risultata evidente una down-regolazione di un cluster di 7 miRNA, probabilmente in seguito a processi di metilazione, nei tessuti dei pazienti affetti da mesotelioma rispetto a quelli con carcinoma polmonare. Tale alterazione poteva essere considerata mesotelioma-specifica. Questi miRNA mostravano valori di predittività, specificità e sensibilità significativi per l'utilizzo come marcatori del mesotelioma.

Lo studio del pattern di miRNA, oltre a risultare utile al fine di formulare una diagnosi differenziale tra il mesotelioma pleurico e il tumore del polmone, può assumere un valore di rilievo anche per quanto riguarda la prognosi della malattia, seppure limitata dall'impossibilità di differenziare gli esposti all'amianto dai non-esposti. Un notevole contributo alla sorveglianza sanitaria degli ex-esposti potrebbe derivare dall'impiego dell'analisi dei miRNA in combinazione con la SMRP utilizzabili come marcatori diagnostici di mesotelioma pleurico.

### Diagnostica per immagini

Nelle pagine seguenti si riprenderanno i più tipici quadri radiologici delle patologie polmonari e pleuriche non neoplastiche da asbesto. In relazione al tumore del polmone, i dati di letteratura parrebbero indicare un sensibile aumento della sopravvivenza in relazione alla precocità diagnostica segnalando, peraltro, che l'utilizzo dello screening con radiografia del torace, in associazione o meno con l'esame citologico dell'escreato, non corrisponde ai requisiti di sensibilità e specificità necessari per modificare la prognosi del tumore del

polmone. L'utilizzo della TC nei programmi di screening è considerato promettente (*The National Lung Screening Trial Research Team*). Infatti, il più grande studio randomizzato e controllato sull'utilizzo della TC nello screening per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare, condotto dal *National Lung Screening Trial* (NLST), ha esaminato oltre 50.000 fumatori ed ex-fumatori di età compresa tra 55 e 74 anni. Lo studio ha considerato i forti fumatori con una storia di fumo di più di 30 anni a un pacchetto al giorno (*30 pack years*). Un gruppo è stato esaminato con TC spirale a bassa dose, il gruppo di controllo con radiografie del torace. Un comunicato stampa emesso dal NLST nel novembre 2010 ha rivelato che la mortalità globale nel gruppo esaminato con TC spirale a bassa dose, a cadenza annuale, era inferiore del 7% rispetto a quella del gruppo di controllo. Nel gruppo esaminato con TC a bassa dose, la mortalità specifica per cancro polmonare era più bassa del 20%. Lo studio NLST, pubblicato nel 2011 sul *New England Journal of Medicine*, ha dunque dimostrato che la TC spirale è un efficace strumento di screening in quanto, per le persone con un rischio di cancro polmonare chiaramente aumentato, l'utilizzo della TC spirale a bassa dose può ridurre il rischio di mortalità permettendo di riconoscere il tumore in uno stadio precoce, con buone possibilità di cura e di guarigione completa. Sono tuttora disponibili pochi dati relativi all'impiego della TC a basse dosi nella sorveglianza di soggetti esposti a cancerogeni professionali o con esposizioni multiple (es. fumo di sigaretta-amianto). In quest'ultimo studio, 149 soggetti ex-esposti all'amianto sono stati sottoposti a screening mediante TC a basse dosi. Novantuno (61,1%) sono risultati negativi e sono stati inseriti nel protocollo di controllo annuale; a 45 soggetti (30,2%) sono state diagnosticate lesioni benigne (36 placche pleuriche benigne bilaterali, 9 placche pleuriche benigne mo-

nolaterali) e sono anch'essi stati inseriti nel protocollo di controllo annuale. In 13 casi (8,7%) sono stati rilevati noduli sospetti; in 2 soli casi (1,3%) è stato necessario procedere immediatamente all'esecuzione di TC-PET, mentre i restanti 11 casi (7,4%) sono stati inseriti nel protocollo di controllo a 3 e 12 mesi. Non sono state individuate neoplasie polmonari o mesoteliomi pleurici maligni. La TC a basse dosi nello screening del cancro polmonare potrebbe quindi offrire una possibilità di intervento terapeutico in grado di modificare la prognosi della malattia. Tuttavia, tale vantaggio deve confrontarsi con una serie di problematiche, tra cui: la necessità di una valutazione costo/beneficio dell'utilizzo della TC a basse dosi per l'alta prevalenza dei noduli benigni rilevati alla TC e riportati come risultati falsi positivi; la ritardata diagnosi derivante dalla necessità di eseguire follow-up a intervalli prestabiliti; la possibilità di indurre inappropriate aspettative di risarcimento ed eccessive preoccupazioni sullo stato di salute nei singoli e nelle collettività; il mancato abbandono di comportamenti a rischio (es. il fumo) motivato dal fatto di essere inseriti in un programma di sorveglianza sanitaria; l'esposizione al rischio radiologico.

### Condensato dell'aria esalata

Da alcuni anni, nell'ambito della ricerca in Medicina del Lavoro, si sta valutando l'applicazione di una metodica non invasiva per il campionamento delle vie aeree, il "condensato dell'aria esalata" (CAE), una metodica particolarmente indicata per il monitoraggio in quanto semplice, facilmente ripetibile e in grado di non alterare la struttura e lo stato funzionale delle vie aeree. Una serie di studi recenti ha valutato lo stress ossidativo nel CAE di lavoratori esposti all'asbesto. Le specie di ossigeno radicale (ROS) coinvolte nella patogenesi delle patologie asbesto-correlate, come anche l'8-isoprostano marcatore della lipoperossi-

dazione lipidica, sono stati determinati nel CAE e sono risultati significativamente aumentati nei soggetti esposti rispetto ai controlli. Tali parametri determinati nel CAE potrebbero fornire una valida opportunità di seguire nel tempo, in modo non invasivo, i soggetti ex-esposti all'asbesto. È stato inoltre dimostrato che i pazienti affetti da asbestosi hanno un livello aumentato di 8-isoprostano, di ROS e di proteine totali nel CAE, mentre non presentano significative alterazioni nei livelli espirati di monossido di carbonio, dei livelli totali di ossidi nitrici o di 3-nitrotirosina.

Numerosi studi condotti su soggetti affetti da tumore del polmone hanno valutato possibili alterazioni dei parametri infiammatori, dei fattori angiogenici, dell'espressione proteica, ed eventuali danni al DNA esaminati nel CAE. Tuttavia, ulteriori approfondimenti sono necessari per validare l'impiego dei suddetti marcatori sia in un ambito clinico che di medicina occupazionale. Infatti, tale metodica presenta una serie di limitazioni che ne impediscono un impiego routinario in medicina del lavoro. Tra queste, la mancanza di una standardizzazione delle metodiche di prelievo dei campioni di aria espirata, la normalizzazione dei dati in relazione a un fattore di diluizione determinato sulla base di quante goccioline sono diluite con acqua pura e la validazione di biomarcatori specifici da determinare nel CAE. Inoltre, valori di riferimento nel CAE di soggetti sani fumatori e non fumatori dovrebbero essere determinati al fine di interpretare correttamente i valori osservati.

### La sorveglianza sanitaria negli ex-esposti

Come è noto, l'impiego dell'asbesto è stato bandito in Italia nel 1992 (Legge 257); già l'art. 29 del D.Lgs. 277/1991 prevedeva il controllo sanitario degli ex-esposti all'asbesto. Più recentemente l'art. 259, comma 2 del D.Lgs. 81/2008 prevede

che i lavoratori che durante la loro attività siano stati iscritti almeno una volta nel registro degli esposti all'asbesto, all'atto della cessazione del rapporto di lavoro vengano sottoposti a visita medica. In tale occasione il medico competente deve fornire al lavoratore le opportune informazioni relative alla necessità di successivi controlli.

L'attività di sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex-esposti all'asbesto offre dei vantaggi/obiettivi di vario tipo, che vanno dalla possibilità di una diagnosi precoce delle principali patologie correlate all'asbesto ai risvolti medico-legali in favore dei pazienti attraverso una tempestiva certificazione di malattia professionale, all'utilità epidemiologica per una migliore conoscenza dell'estensione e del livello di esposizione all'asbesto nel mondo del lavoro, così come a finalità di salute pubblica, che principalmente vengono raggiunte attraverso attività di counseling.

È importante stabilire dei criteri per i quali la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti permetta di minimizzare i costi, ridurre il numero di esami invasivi ed ottimizzare i possibili risultati raggiungibili. Nella *Conferenza Nazionale sull'Amianto*, tenutasi a Roma nel marzo 1999, il sottosegretario del Ministero della Sanità affermava che "vi è consenso sulla necessità di garantire il controllo degli esposti mediante sorveglianza epidemiologica e/o sanitaria in forma programmata e gratuita a cura dei Servizi di Prevenzione e Sicurezza degli ambienti di lavoro delle ASL". Tuttavia, in mancanza di Linee guida razionali ed efficaci, le Regioni italiane hanno predisposto diversi indirizzi operativi sulle modalità con cui attuare la sorveglianza sanitaria degli ex-esposti all'amianto.

Sostanzialmente, quasi tutti i protocolli concordano nel prevedere un'accurata anamnesi lavorativa, esame obiettivo mirato, radiografia del torace da refertare secondo la classificazione ILO del 1980, prove di funzionalità respiratoria con studio della

diffusione alveolo-capillare e, nei casi di sospetta patologia pleuro-parenchimale asbesto-correlata, indagini radiologiche di II livello (TC torace).

I sistemi di sorveglianza per ex-esposti programmati nelle varie Regioni presentano somiglianze e differenze.

Le somiglianze riguardano il percorso, che è sempre a due stadi: 1) il percorso iniziale, offerto a tutti i soggetti, si basa essenzialmente sul counseling e include una campagna informativa sui rischi per la salute e la sospensione dell'abitudine al fumo; 2) il percorso di approfondimento viene condotto nei casi ad alta esposizione e include sempre la radiografia del torace (proiezione PA, OAD e OAS e lettura secondo ILO) e gli esami di funzionalità respiratoria (spirometria e Transfer di CO). La malattia da ricercare negli ex-esposti è sempre l'asbestosi. Poiché la malattia si produce solo per esposizioni elevate, questa scelta giustifica la diversità di attenzione e di lavoro diagnostico riservata ai soggetti con alta o bassa esposizione.

Le maggiori differenze riguardano il medico che "prende in carico" il soggetto ex-esposto. Le alternative sono: (i) il medico di medicina generale; (ii) il medico dei Servizi di Medicina del Lavoro delle USL; (iii) il medico dei reparti ospedalieri di Medicina del Lavoro. L'approccio può essere passivo (intervento attuato su richiesta di singoli soggetti o gruppi di lavoratori) come in Toscana, Emilia Romagna e Piemonte, oppure attivo (offerta attiva generalizzata di screening) come in Lombardia.

### **Dati relativi alle patologie asbesto-correlate emersi dalla sorveglianza sanitaria degli ex- esposti**

In uno studio italiano è stato sottoposto a sorveglianza sanitaria, nel periodo compreso tra il 2002 e il 2009, un gruppo di 647 soggetti con anzianità media di esposizione all'asbesto di 18,5 anni.



I soggetti in follow-up appartenevano a vari comparti lavorativi (principalmente petrolchimico, metalmeccanico, navalmeccanico, chimico, portuale, ceramiche, vetro, energia), mentre le mansioni principalmente rappresentate erano costituite da manutentori, operatori di impianto, saldatori, carpentieri, tubisti, assemblatori, elettricisti. È stato possibile diagnosticare patologie respiratorie benigne nel 39,15% del campione indagato (240 patologie respiratorie benigne su 613 pazienti). Al 23,16% dei soggetti è stata fatta diagnosi di placche pleuriche e/o ispessimenti (142 su 613 pazienti). Dai risultati dei singoli esami la spirometria è risultata alterata nel 21% dei casi (14% in senso restrittivo, 6% ostruttivo e 1% misto). Il 20% delle radiografie effettuate ha evidenziato alterazioni, ascrivibili a placche e ispessimenti pleurici, a interstiziopatia e ad altre cause (9%, 6%, 5% rispettivamente del totale dei soggetti). La TC, effettuata solo agli ex-esposti con alterazioni all’Rx, è risultata alterata nell’81% dei soggetti. La diffusione alveolo-capillare del CO è stata considerata patologica nel 26% degli ex-esposti sottoposti all’esame. Ulteriori dati relativi alle patologie asbesto-correlate negli ex-esposti sono forniti dal progetto sperimentale di sorveglianza sanitaria di ex-esposti all’amianto, sviluppato dalla Regione Veneto tra il 2000 e il 2003. I soggetti esaminati sono stati 1165, comprendenti addetti alla manutenzione (412) e costruzione (388) di rotabili, oppure occupati in industrie che producevano manufatti in cemento-amianto (129), oppure addetti a mansioni di coibentazione/decoibentazione in cantieri navali o altrove (99), o lavoratori che avevano lavorato in più di un comparto (137). Nella popolazione esaminata sono stati individuati 375 casi di placche pleuriche asbestosiche (32,2%), 242 casi di noduli polmonari (20,8%), 19 casi di asbestosi, 5 casi di cancro polmonare (tutti in fumatori o ex-fumatori; in 2 casi coesisteva asbestosi) e 3 casi di mesotelioma pleurico.

È stata inoltre trovata una relazione lineare statisticamente significativa ( $p$  per il trend  $< 0,000001$ ) dell’esposizione cumulativa all’asbesto con il rischio di placche pleuriche, ma non con il rischio di noduli polmonari. Sono entrati in follow-up radiologico 338 soggetti (29,0%), che hanno ripetuto la TC a 3, 6, 12, o 24 mesi per evidenziare un eventuale ingrandimento dei noduli polmonari o delle placche pleuriche prima di eseguire la biopsia.

### Diagnosi radiologica

#### Alterazioni polmonari non neoplastiche

Come è già stato sottolineato nelle pagine precedenti, l’asbestosi esordisce come una fibrosi polmonare interstiziale associata alla presenza di corpi di asbesto o fibre di asbesto intrapolmonari. Le prime alterazioni fibrotiche sono tipicamente peribronchiolari, per l’iniziale deposizione e diffusione delle fibre a livello dei bronchioli respiratori e all’interno dei dotti alveolari. Con la progressione della fibrosi, si assiste a un coinvolgimento dei setti intralobulari e interlobulari. Nei casi più avanzati si può infine osservare, accompagnato dagli altri segni tipici della fibrosi, il cosiddetto aspetto del parenchima polmonare a “favo d’api” (*honey combing*), caratterizzato radiologicamente da multiple cavità micro- o macrocistiche, non comunicanti con le vie aeree e tra loro separate da setti interstiziali ispessiti.

Le alterazioni della pleura viscerale (placche, ispessimenti focali o diffusi, versamento) accompagnano spesso le alterazioni fibrotiche polmonari, con vari gradi di estensione. Tali alterazioni, pleuriche e parenchimali, sono caratteristicamente più pronunciate a livello dei territori polmonari inferiori e posteriori, in sede sub-pleurica.

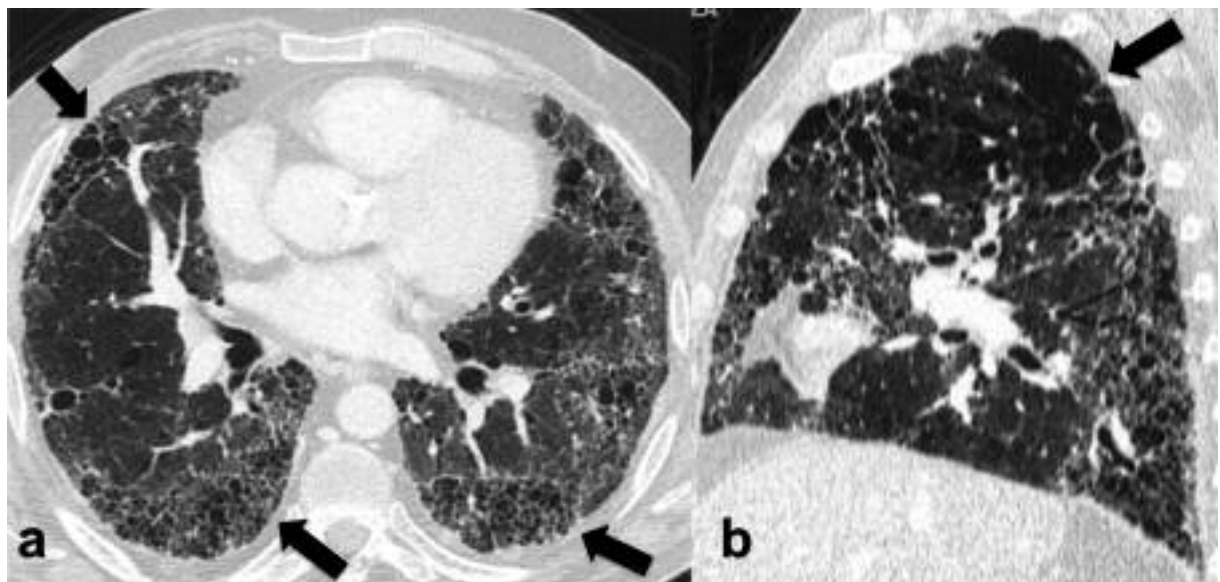
La TC, oggi eseguita con acquisizioni volumetriche a basso dosaggio, rappresenta la tecnica diagnostica radiologica più sensibile nel riconoscimento delle alterazioni parenchimali e pleuriche legate all’espo-

sizione all'asbesto, relegando l'esame radiologico convenzionale del torace (Rx) a un ruolo marginale. Le alterazioni parenchimali legate alla presenza di fibrosi interstiziale sono in gran parte sovrapponibili a quelle rilevabili in altri quadri di interessamento fibrotico interstiziale (*usual interstitial pneumonia*, UIP; *non-specific interstitial pneumonia*, NSIP). L'associazione con altri reperti, e in particolare con un coinvolgimento della pleura evocativo, rende la diagnosi di asbestosi molto più probabile.

La prima manifestazione TC di patologia polmonare legata all'asbesto è rappresentata dalla presenza di micronoduli a localizzazione centrolobulare di aspetto sfumato, associati a opacità lineari a topografia subpleurica; tali anomalie possono tra loro confluire e sommarsi, evolvendo nel tempo in irregolarità nodulariformi a base pleurica. Queste alterazioni iniziali possono associarsi, con il progredire della malattia, a ispessimenti lineari ad andamento curvilineo e decorso

parallelo alla pleura e a segni radiologici caratteristici anche di altri quadri di interessamento interstiziale a evoluzione fibrosante: ispessimento dei setti inter- e intralobulari, bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione, consolidazioni parenchimali e opacità a "vetro smerigliato", aspetto a "favo d'api" (per lo più presente nei quadri più avanzati), distorsione dell'architettura polmonare (Figura 8.1). Le opacità a "vetro smerigliato" (*ground-glass* per gli anglosassoni) sono definite da un'aumentata densità del parenchima polmonare, senza oscuramento delle strutture vascolari sottostanti.

Le alterazioni descritte, che risultano nella maggior parte dei casi simmetriche e bilaterali, sono maggiormente evidenti in sede periferica posteriore; per questa ragione, quando sono presenti solo anomalie di grado lieve ed estensione limitata, è spesso necessario ripetere una scansione in decubito prono per eliminare la presenza di eventuali



**Figura 8.1** Studio TC con ricostruzioni assiali (a) e sagittali (b) in un paziente con storia di esposizione all'asbesto, BPCO e sviluppo di un quadro di patologia interstiziale a evoluzione fibrotica. In (a) si osservano alcune aree (freccie) di parenchima polmonare con aspetto a "favo d'api" associate ad altre alterazioni tipiche dei quadri fibrotici: bronchiectasie da trazione, opacità a "vetro smerigliato", ispessimento dei setti interstiziali; in (b) si osserva, soprattutto nelle regioni apicali (freccia), l'associazione con alterazioni enfisematose.

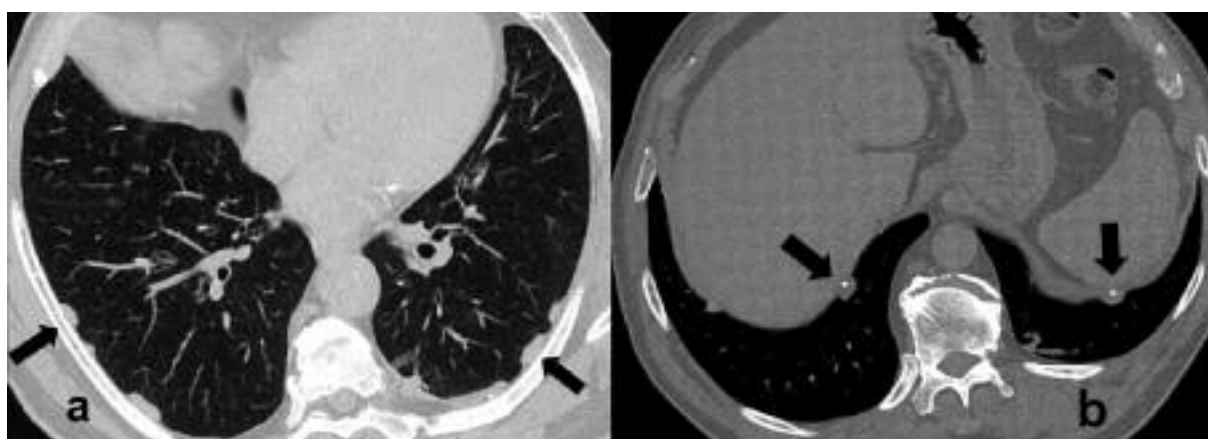
alterazioni gravito-dipendenti (aree di disventilazione, atelettasia lineare).

Un reperto frequente nei pazienti con asbestosi (ma poco specifico) è rappresentato dalla presenza di strie parenchimali o opacità lineari di 2-5 cm, spesso estese fino alla superficie pleurica. Esse rappresentano esiti cicatriziali, zone di disventilazione e atelettasia associate a un coinvolgimento patologico della pleura (placche o ispessimenti). Quando raggruppate, queste strie possono assumere il cosiddetto aspetto “a zampa di corvo” e possono evolvere successivamente in quadri di atelettasia rotonda. Tale reperto, riscontrabile con relativa frequenza nei pazienti esposti all’asbesto (fino al 10% dei casi), rappresenta un’area di collasso polmonare focale (solitamente del diametro massimo di circa 2-5 cm) ed è tipicamente associato a un interessamento patologico della pleura. La diagnosi differenziale più importante è naturalmente rappresentata dal tumore del polmone, anche se l’individuazione di alcuni segni radiologici caratteristici può indirizzare verso una corretta interpretazione del reperto. Tra questi, i più importanti sono rappresentati da: una morfologia

ovoidale o rotondeggiante; l’associazione con anomalie della pleura; la sede periferica, posteriore, più frequente a livello dei lobi inferiori; il segno della “coda di cometa” (strutture vascolo-bronchiali ricurve e “attratte” verso i bordi della lesione); perdita di volume del lobo affetto.

### Alterazioni pleuriche non neoplastiche

La patologia pleurica è la manifestazione toracica più caratteristica nell’esposizione all’asbesto e la presenza di placche pleuriche ne rappresenta pertanto un segno altamente suggestivo. Esse si sviluppano a partire da 10-20 anni dall’esposizione e rappresentano aree di fibrosi della pleura parietale, con frequenti calcificazioni interne, limiti netti, dello spessore massimo di circa 2-10 mm. All’esame TC si evidenziano spesso lungo il versante interno di un segmento costale. Sono generalmente bilaterali (unilaterali in un terzo dei casi), simmetriche e localizzate nelle regioni polmonari inferiori, più frequentemente tra la VI e la IX-X costa e a livello della pleura diaframmatica. Le regioni apicali e i seni costo-frenici sono caratteristicamente risparmiati (*Figura 8.2*).



**Figura 8.2** Studio TC con ricostruzioni assiali in finestra polmonare (a) e assiali in finestra mediastinica (b) in un paziente con storia di esposizione all’asbesto. In (a) si osservano multiple placche pleuriche (frecce) disposte a livello della superficie pleurica parietale; gli angoli costo-frenici sono caratteristicamente risparmiati. Lo studio in finestra mediastinica mette in evidenza un nucleo a densità calcifica all’interno di alcune placche localizzate a livello della pleura sovra-diaframmatica (frecce).

Il versamento pleurico essudativo benigno può rappresentare una delle prime manifestazioni della patologia, comparando nei primi 10 anni dopo l'esposizione. Alla TC, il versamento presenta una densità caratteristica dei fluidi, può essere bilaterale o unilaterale, persistente o ricorrente, di entità solitamente inferiore ai 500 cc. In alcuni casi può avere carattere siero-ematico.

L'ispessimento pleurico, focale o diffuso, deriva generalmente da un primario coinvolgimento della pleura viscerale, con una successiva fusione con la pleura parietale. L'ispessimento a carattere diffuso in TC è dato dalla presenza di un ispessimento pleurico continuo di circa 8 cm in senso longitudinale e 5 cm in senso trasversale. Le calcificazioni, a differenza di quanto detto per le placche, sono poco frequenti.

#### **Altre patologie maligne legate all'asbesto**

Il mesotelioma, del quale si parla estesamente in altra sede, rappresenta la patologia neoplastica classicamente più legata all'esposizione alle fibre di asbesto e il rischio di insorgenza è significativamente aumentato negli esposti rispetto alla popolazione generale. Nel corso del tempo è stata tuttavia dimostrata un'associazione con l'insorgenza di altre forme di tumore a prognosi infausta, tra cui principalmente il tumore del polmone, il mesotelioma peritoneale, tumori del laringe, del pericardio, dell'ovaio e della tonaca vaginale del testicolo.

La valutazione diagnostica o di screening di ciascuno di questi tumori necessita di un'attenta scelta dello strumento di imaging più idoneo e sensibile. Per lo studio del tumore del polmone, come per il mesotelioma pleurico, le tecniche radiologiche principali sono rappresentate dall'Rx, dalla TC del torace e dalla PET in fase di stadiazione di malattia. In casi selezionati, come nei tumori dell'apice polmonare (tumore di Pancoast),

può essere effettuato uno studio RM per valutare la resecabilità del tumore e l'estensione dell'invasione locale, se presente.

Il periodo di latenza prima dell'insorgenza della malattia è variabile da caso a caso (dai 10 ai 50 anni). Il meccanismo patogenetico che lega l'esposizione all'asbesto con l'aumentata incidenza di tumore del polmone non è ancora noto e non è stata chiaramente dimostrata una predilezione lobare o l'associazione con un particolare tipo istologico. La prognosi del tumore del polmone nei pazienti esposti all'asbesto è sovrapponibile a quella dei non esposti. Tuttavia, l'associazione con quadri di asbestosi o di patologia pleurica (placche, ispessimento diffuso) potrebbe compromettere la funzione respiratoria del paziente e così condizionare il ricorso a eventuali interventi terapeutici più invasivi (es. chirurgia).

Per i tumori a origine dal peritoneo, dall'ovaio e dalla tonaca vaginale del testicolo, l'ecografia rappresenta il primo strumento di indagine nel sospetto di patologia neoplastica. Altre tecniche radiologiche di secondo livello, come TC e RM, rivestono un ruolo secondario in fase di caratterizzazione e stadiazione di malattia nella ricerca di eventuali localizzazioni a distanza.

#### **Terapia delle malattie non-neoplastiche asbesto-correlate**

Occorre premettere che si tratta di un'area della medicina che non ha ricevuto grande attenzione dal punto di vista terapeutico. Si può infatti affermare che per questo settore non esistono terapie specifiche, anche per la relativa carenza di modelli animali adatti a studiare farmaci o interventi adeguati. Seguendo la classificazione proposta all'inizio del capitolo, si inizia con l'asbestosi, nota anche con la denominazione di "fibrosi polmonare idiopatica".

**Tabella 8.1** Dosi dei farmaci impiegati per il trattamento dell'asbestosi

- Terapia corticosteroidica (prednisone o equivalente): 0,5 mg/kg/die per via orale per 4 settimane, seguiti da 0,25 mg/kg/die per 8 settimane e infine 0,125 mg/kg a giorni alterni
- Ciclofosfamide: 2 mg/kg/die per via orale, fino a un massimo di 150 mg/kg/die. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose di 25-50 mg/kg/die e aumentare di circa 25 mg/kg ogni 7-14 giorni fino a raggiungere la dose massima
- Azatioprina: 2-3 mg/kg/die per via orale fino a un massimo di 150 mg/kg/die. Si segue lo stesso schema di ciclofosfamide

I preparati glucocorticoidi (es. prednisone), da soli o in associazione con ciclofosfamide oppure azatioprina, rappresentano il trattamento correntemente utilizzato.

La *Tabella 8.1* riassume le dosi più frequentemente utilizzate, secondo le Linee guida dell'*American Thoracic Society* e della *European Respiratory Society*.

Una risposta obiettiva si può osservare solo dopo 6 mesi, tempo in cui la terapia va sospesa se il paziente è peggiorato. Se il paziente è migliorato o stabile, il trattamento va continuato. Per risultato favorevole si intende una diminuzione del sintomo "mancanza di respiro", una riduzione delle anomalie parenchimali osservata con Rx del torace, un aumento di almeno il 10% nella TLC o nella VC e un miglioramento della saturazione d'ossigeno. La continuazione della terapia va effettuata su base personale, tenendo conto anche degli effetti collaterali che, come è noto, sono molteplici e includono ulcera peptica, cataratta, ipertensione, osteoporosi, leucopenia e trombocitopenia.

Sulla base della capacità della colchicina di inibire la formazione di collagene negli animali e nell'uomo, alcuni studi clinici suggeriscono un effetto positivo sull'andamento della malattia con un risultato analogo al prednisone, anche se si tratta di piccoli studi preliminari.

Altri farmaci per cui esistono solo rapporti aneddotici includono la ciclosporina A e la D-penicillamina. Una componente delle terapie è rappresentata dall'esercizio fisico supportato dalla somministrazione di ossigeno, che mira a migliorare

la qualità di vita dei pazienti. Per i pazienti in condizioni più gravi è possibile ricorrere al trapianto di polmone. Un recente studio randomizzato ha stabilito che la combinazione di N-acetilcisteina con prednisone e azatioprina risulta negativa perché aumenta la mortalità e l'ospedalizzazione rispetto al placebo.

Per quanto riguarda pleurite essudativa, placche e ispessimento pleurico, non esistono terapie specifiche, salvo l'impiego di corticosteroidi e, nel caso di infezioni sovrapposte, di antibiotici adeguati. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), pur non essendo solitamente associata all'esposizione di asbesto, dispone di trattamenti terapeutici che verranno brevemente riassunti. Le finalità del trattamento sono la riduzione delle esacerbazioni acute e il miglioramento della qualità di vita, dal momento che non esistono rimedi causali. L'impiego di corticosteroidi sistemici aumenta il volume espiratorio e riduce i ricoveri ospedalieri, anche nei pazienti che richiedono una valutazione meccanica di supporto. Più discusso è l'utilizzo di corticosteroidi per inalazione, perché non si sono osservati rallentamenti nella progressione della malattia. In generale, i corticosteroidi sono spesso associati ad antibiotici per prevenire o curare le frequenti infezioni che caratterizzano questi pazienti. Uno studio recente riporta i risultati di un trattamento aggiuntivo alla terapia corrente per un anno con azitromicina, un antibiotico macrolide, dimostrando una diminuzione delle esacerbazioni e un miglioramento della qualità di vita. Nella terapia corrente ha un posto importante anche l'im-



piego dei broncodilatatori a lunga durata d'azione come i  $\beta$ -agonisti adrenergici e gli anticolinergici. Salmeterolo e tiotropium in associazione con i corticosteroidi hanno dimostrato la capacità di ridurre la sintomatologia, le esacerbazioni e di migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita. Un confronto diretto tra i due farmaci, per 1 anno, in uno studio randomizzato su oltre 7000 pazienti, ha dimostrato che tiotropium è più efficace di salmeterolo nel prevenire le esacerbazioni, a parità di mortalità e di effetti collaterali. Non va tuttavia ignorato che lo studio era stato sponsorizzato dai produttori di tiotropium e che tiotropium ha un costo superiore a salmeterolo. Inoltre, una revisione sistematica dell'impiego di tiotropium rispetto al placebo mostra un aumento significativo della mortalità. L'impiego di questo farmaco per via inalatoria richiede quindi cautela. Un altro studio suggerisce che, rispetto al trattamento con corticosteroidi e  $\beta$ -agonisti adrenergici, un triplice trattamento che includa tiotropium determina una riduzione della mortalità, delle ospedalizzazioni e dell'impiego dei corticosteroidi. Si tratta tuttavia di uno studio preliminare che richiede la realizzazione di uno studio clinico randomizzato. Nuovi tipi di trattamento si affacciano all'orizzonte, anche se si tratta ancora di ricerche in via di sviluppo. Roflumilast, un inibitore delle fosfodiesterasi-4, è stato recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la riduzione delle esacerbazioni e il miglioramento della funzione polmonare. Si utilizza in associazione ai corticosteroidi, non è un broncodilatatore, ma un antinfiammatorio. Due studi clinici controllati hanno dimostrato l'utilità di una combinazione del nuovo farmaco con tiotropium o salmeterolo.

È ancora in discussione il ruolo della teofillina, particolarmente a basse dosi, in combinazione con corticosteroidi per via inalatoria. Nonostante

i molti anni passati, mancano ancora studi clinici capaci di dare una risposta definitiva. Numerose altre ricerche sono in corso per valutare nuovi target, come per esempio l'ossido d'azoto (NO). Altri suggerimenti deriveranno dalla valutazione delle modificazioni delle citochine e di altri modulatori dell'infiammazione e dell'immunità.

In conclusione, a proposito di terapia della BPCO, le informazioni controverse sono ancora oggi più numerose delle certezze. Pertanto, il trattamento dell'asbestosi è ancora tutto da sviluppare perché, per ora, si limita a modificare i sintomi, piuttosto che agire sulla storia naturale delle varie manifestazioni patologiche. Lo sviluppo di adeguati modelli animali e la disponibilità di nuove conoscenze fisiopatologiche e di biologia molecolare rappresentano la base di un possibile migliore intervento terapeutico in futuro.

## Conclusioni

Accanto al mesotelioma e al carcinoma polmonare, sono stati individuati alcuni caratteristici quadri morbosi, conseguenti all'esposizione all'asbesto, ma di natura non neoplastica. Essi comprendono: asbestosi, pleurite essudativa acuta e cronica, placche pleuriche e ispessimento pleurico diffuso e BPCO. Poiché la dimensione epidemiologica di tali patologie, che possono rimanere a lungo silenti, è spesso sottostimata, è necessario che i criteri diagnostici siano ulteriormente affinati e standardizzati a livello internazionale. È necessario altresì approfondire la comprensione dei meccanismi patogenetici attraverso i quali si instaurano fenomeni di fibrosi polmonare, con l'ovvio intento di prevenirne l'insorgenza o attenuarne l'estensione.

Nell'ambito della medicina del lavoro, i nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici, nonché lo sviluppo di tecniche diagnostiche in grado di favorire la diagnosi precoce delle patologie asbesto-



correlate, dovranno non soltanto essere ulteriormente validati in studi clinici controllati su casi- stiche numericamente congrue, ma anche resi disponibili in tutti i centri di medicina del lavoro, prescindendo dalla loro natura ospedaliera o universitaria. Ciò avrebbe infatti importanti riflessi positivi in termini di prevenzione e di tutela della salute pubblica.

Benché la TC a basse dosi abbia già dimostrato un'indubbia utilità rispetto alle indagini radiologiche convenzionali, per la diagnosi delle patologie pleuriche e polmonari sia neoplastiche che non tumorali, il suo ruolo nei programmi di sorveglianza dei soggetti esposti singolarmente all'asbesto o con esposizioni multiple (es. al fumo di sigaretta e all'asbesto) dovrà essere meglio definito per migliorare la prognosi dei pazienti e ottimizzare il rapporto costi/benefici per la collettività.

Un'altra esigenza acutamente avvertita nei programmi di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti è evitare disparità e incongruenze nei programmi elaborati dalle singole Regioni, favorendo l'adozione di sistemi di sorveglianza omogenei e possibilmente univoci.

È importante infine sottolineare la necessità di sviluppare protocolli terapeutici di accertata efficacia, basati sulla migliore combinazione dei farmaci da tempo disponibili quali corticosteroidi, immunosoppressori e broncodilatatori, ma anche sull'introduzione di nuove molecole e nuovi bersagli, tra i quali in particolare i modulatori della flogosi e della risposta immunitaria. Tali innovazioni terapeutiche potranno verosimilmente essere tanto più rapide e affidabili quanto prima sarà possibile mettere a punto idonei modelli sperimentali di asbestosi.



## 9. Il ruolo del medico di medicina generale nella diagnosi, nella gestione e nella sorveglianza sanitaria delle malattie asbesto-correlate

### Il ruolo centrale del MMG nella rete assistenziale nazionale

La rete dei medici di medicina generale (MMG) rappresenta la più capillare modalità assistenziale esistente sul territorio nazionale. Secondo l'ultima rilevazione del Ministero della Salute effettuata nel 2010, i MMG sono 45.878, con una media di 1147 assistiti in carico a ciascun medico.

Il rapporto fiduciario, la funzione di riferimento per la comunità locale, l'elevato numero di contatti con gli assistiti e la disponibilità di aggregazioni territoriali (il 67% di tali professionisti lavora in forma associata) collocano il MMG nella posizione più idonea per garantire, anche in ambito di patologia asbesto-correlata, l'informazione della popolazione e la tempestiva presa in carico delle patologie.

È peculiarità della Medicina Generale assumere una responsabilità specifica della salute della comunità e occuparsi dei relativi problemi nella loro dimensione fisica, psicologica, sociale, culturale ed esistenziale.

L'obbligatorietà di tenere una scheda sanitaria individuale per ciascun paziente da parte del MMG, come previsto sin dall'Accordo Collettivo Nazionale del 2005, rappresenta un'opportunità formidabile, anche per la valutazione dei rischi lavora-

tivi. In tale scheda non è però prevista una valutazione del genere, né i software più utilizzati in medicina generale prevedono la raccolta di informazioni sul lavoro, se non in maniera generica.

L'ormai molto discussa questione, relativa allo scostamento tra dato assicurativo e dato epidemiologico sulle malattie oncologiche di origine professionale, tra cui i tumori asbesto-correlati, riconducibile alla multifattorialità di tali malattie e alla loro media-lunga latenza, tanto che spesso si manifestano quando il lavoratore ha già interrotto l'attività lavorativa, fa porre l'attenzione sul ruolo che il MMG potrebbe svolgere per la loro identificazione e per l'avvio dell'iter medico-assicurativo e medico-legale. Il MMG è infatti in una posizione chiave non solo per fornire il supporto assistenziale necessario, ma anche per identificare tali casi. Il MMG si occupa di persone inserite nel loro ambiente di vita (familiare, socioculturale, lavorativo), se ne prende cura, ascolta le loro storie e fornisce informazioni e spunti di riflessione utili per scelte consapevoli di salute. A volte però non conosce bene le mansioni svolte dai propri assistiti, non sa bene approfondire le relazioni esistenti tra rischi lavorativi ed eventuali disturbi/malattie e talora non ha elementi sufficienti per formulare un referto, una denuncia o un certificato di sospetta o accertata malattia professionale.

Inoltre, i nuovi contesti lavorativi legati anche alla crisi economica, con aumento delle piccole imprese e delle microattività, dei lavori autonomi, interinali e temporanei, hanno prodotto una maggiore difficoltà nella gestione della prevenzione in ambito lavorativo e verosimilmente una maggiore interazione tra i lavoratori e i propri medici curanti anche in relazione agli aspetti legati al rischio di malattia professionale.

Sin dalla Legge n. 833 del 1978 il MMG è stato escluso da attività di sorveglianza sanitaria legata all'ambiente di lavoro, che è stata attribuita a medici con specifica competenza sui rischi professionali. Anche il D.Lgs. 626/1994 ha previsto che fosse il medico competente a occuparsi degli interventi di prevenzione e sorveglianza sanitaria sul lavoratore a rischio. Il MMG, come tutti gli esercenti una professione sanitaria, è comunque tenuto in caso di infortunio o malattia professionale a inviare un referto all'Autorità Giudiziaria (direttamente al Pubblico Ministero o attraverso Ufficiali di Polizia Giudiziaria, come quelli operanti nei servizi di prevenzione nei luoghi di lavoro delle Aziende USL), come prevedono gli artt. 365 e 334, rispettivamente, del Codice Penale (CP) e del Codice di Procedura Penale (CPP). Come recita l'art. 365 del CP, *“chiunque, avendo nell'esercizio di una professione sanitaria prestato la propria assistenza o opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto per quale si debba procedere d'ufficio, ometta o ritarda di riferirne all'Autorità indicata... è punito...”*. I MMG, pertanto, come tutti i medici, quando diagnosticano malattie professionali, anche solo sospette, come quelle riconducibili a pregresse esposizioni ad amianto (vedere il Capitolo 3 sulle patologie asbesto-correlate), tra cui vari tumori a diversa sede topografica (IARC, 2012), prospettandosi per l'interessato un danno grave possibilmente causato da terzi, hanno l'obbligo di referto all'Autorità Giudiziaria, la cui omissione è sanzionata.

## Il MMG e le patologie asbesto-correlate

In considerazione del lungo periodo di latenza che precede la patologia neoplastica asbesto-correlata, è evidente come non pochi casi, connessi all'attività lavorativa, possano sfuggire alla rete di sorveglianza, garantita dai medici competenti e dalla rete specialistica di medicina del lavoro. Si pensi, per esempio, alle fasce di popolazione più anziana, e, talvolta, a quelle con periodi di lavoro a rischio amianto all'estero e a quelle che lavorano in proprio. Nel 2000 il progetto CAREX ha evidenziato che solo nel periodo 1990-1993 i lavoratori italiani esposti ad amianto erano circa 680.000 (Tabella 9.1).

Per quanto attiene agli esposti a rischio non lavorativo, il MMG rappresenta, al momento della prima diagnosi, il principale riferimento sul territorio, in grado di disporre della conoscenza longitudinale della storia dell'assistito, anche grazie alla disponibilità della scheda sanitaria informatizzata, che potrebbe permettere di registrare informazioni utili alla rilevazione del rischio amianto. In tal senso va valutata l'opportunità di migliorare i software in uso. Il MMG svolge, inoltre, un ruolo di riferimento rispetto alle conoscenze sanitarie delle famiglie e deve essere in condizione, in relazione a

**Tabella 9.1** Stime dello studio CAREX sugli esposti a cancerogeni in ambito lavorativo nel periodo 1990-1993 in Italia. Fonte: Kauppinen, 2000

4,2 milioni gli esposti (24% degli occupati) agli agenti inclusi in CAREX (139 agenti classificati nel gruppo 1, 2A o 2B dalla IARC), di cui:

|   |         |
|---|---------|
| • Fumo di tabacco ambientale              | 770.000 |
| • Asbesto                                 | 680.000 |
| • Radiazione solare                       | 560.000 |
| • Fumi di scarico diesel                  | 550.000 |
| • Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) | 350.000 |

tematiche delicate anche sotto il profilo dell'identificazione del rischio, delle prospettive di cura e delle aspettative di indennizzo, di fornire un'informazione di base corretta e omogenea.

Gli studi professionali dei MMG, singoli e, in particolare, associati, rappresentano luoghi di accesso costante della popolazione, con particolare riguardo alle fasce più anziane, nelle quali è attesa una maggiore incidenza della patologia neoplastica da asbesto. Essi rappresentano, pertanto, un luogo importante per la diffusione di materiale o di eventi di informazione sanitaria diretti al pubblico. Gli stessi potrebbero quindi costituire i luoghi di diffusione di campagne informative di prevenzione primaria. Considerato l'accertato sinergismo tra fumo e amianto nell'induzione del cancro del polmone, assume particolare importanza l'informazione sui benefici della cessazione dell'abitudine al fumo, mirata per gli ex-esposti all'amianto.

### Criticità

La formazione specialistica post-laurea del MMG (corso di formazione specifica in medicina generale) ha attualmente un'impostazione prevalentemente clinica e anche gli interventi di formazione continua (Educazione Continua in Medicina, ECM) appaiono in prevalenza mirati al contrasto delle patologie croniche e, in ambito preventivo, soprattutto agli interventi vaccinali e al rischio cardio-cerebro-vascolare. Minore rilievo è stato dato alla formazione continua in ambito di rischio ambientale e lavorativo.

Il tema specifico della patologia asbesto-correlata non risulta essere diffusamente oggetto di iniziative specifiche di formazione per i MMG e, per quanto gli elementi conoscitivi necessari da trasmettere al MMG possano essere riassunti in modo sufficientemente sintetico, tale trasmissione di conoscenze è a tutt'oggi carente. Un Corso Na-

zionale per Animatori di Formazione Medici di Medicina Generale su "I tumori professionali. Strumenti e interventi in medicina generale" si è svolto nel 2004 a Firenze, organizzato dall'allora CSPO (oggi ISPO) in collaborazione con Ispesl (Ente oggi confluito in INAIL), usufruendo di un finanziamento del Ministero della Salute. Quel progetto, che ha sviluppato strumenti prototipali, sicuramente migliorabili, interessanti ed esportabili nella pratica corrente dei MMG, ha rappresentato sinora un'esperienza sporadica. Successivamente a quella esperienza in Ispesl è stata attivata la piattaforma web SERICO sulla "Prevenzione dei tumori nei luoghi di lavoro", in conseguenza di un accordo siglato dal Ministero della Salute e dall'ex-Ispesl, nell'ambito dei Programmi di ricerca finalizzata CCM. La piattaforma SERICO consente a tutti gli operatori sanitari, compresi i MMG, di capire se un tumore possa essere di natura professionale, dato che mette a loro disposizione sia informazioni sulla probabilità dell'associazione tra specifici tumori e rischi occupazionali, sulla base dei risultati della letteratura scientifica, sia informazioni sugli agenti cancerogeni e sui comparti produttivi a rischio [<http://tumoriprofessionali.ispesl.it/>].

Attualmente le conoscenze del MMG sulla patologia asbesto-correlata sono il prodotto della formazione e degli interessi individuali e non possono, con certezza, essere ricondotti a sistema. È invece necessaria un'informazione e formazione omogenea, concertata a livello regionale e nazionale, finalizzata a utilizzare al meglio la prossimità e l'autorevolezza del MMG nei confronti dei cittadini. Sotto il profilo assistenziale e con specifico riferimento alla patologia neoplastica, è necessario fornire ai MMG un'informazione univoca sulle attuali evidenze relative a diagnosi precoce e possibilità terapeutiche, per garantire una corretta informazione alla popolazione.

Nelle fasi avanzate della malattia, e soprattutto nella fase di palliazione, è necessario garantire in modo omogeneo nelle diverse realtà regionali l'integrazione del MMG in un concreto supporto di assistenza domiciliare.

### La sorveglianza sanitaria

La normativa vigente affida al medico competente la sorveglianza sanitaria dei soggetti professionalmente esposti ad amianto. È tuttavia evidente come molti degli ex-esposti e la generalità degli esposti per cause extraprofessionali abbiano come principale riferimento il MMG, che, nell'ambito della tutela generale della salute della popolazione da lui assistita, deve farsi carico anche della sorveglianza sanitaria relativa alle patologie da amianto. Attualmente non sembra dimostrata l'efficacia di interventi di diagnosi precoce in grado di influenzare la prognosi delle patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto.

Il riconoscimento tempestivo dell'eziologia di tali patologie, tuttavia, ha importanza sotto il profilo epidemiologico, di tutela assicurativa e, più in generale, di adeguata presa in carico dell'assistito. Di conseguenza, gli interventi di formazione e informazione dei professionisti, nonché l'adeguamento delle schede sanitarie alle esigenze di una migliore valutazione del rischio professionale e ambientale, come esposto nei paragrafi precedenti, sono funzionali a evitare ritardi ed errori diagnostici, favorendo efficacia ed essenzialità dei percorsi del malato. In tal senso, fermi restando gli obblighi formali del medico relativamente alla denuncia e al referto per i casi di malattia professionale, è necessario che le Regioni definiscano la piena integrazione del MMG nella rete socioassistenziale, anche facilitando i flussi informativi, in modo che gli studi dei MMG e, in particolare, le loro strutture organizzate, possano rappresentare un luogo

efficace di primo accesso al supporto socio-sanitario integrato. L'organizzazione della rete socioassistenziale per la presa in carico delle patologie da amianto andrebbe condivisa, in modo coerente con le esigenze delle comunità locali, anche con le associazioni delle vittime e le rappresentanze della società civile interessate alle azioni di tutela.

L'importanza del ruolo del MMG che, consapevole della condizione di ex-esposto all'amianto di qualcuno dei suoi assistiti, in caso di sintomatologia pleurica o polmonare anche aspecifica è in grado di indirizzarli su percorsi diagnostico-terapeutici di qualità elevata e, con i soggetti aspecifici, interviene fornendo informazioni sui rischi futuri, consigli sulla cessazione del fumo, indicazioni, se opportune, sulle vaccinazioni antinfluenzali, è stata riconosciuta e valorizzata dall'Istituto Superiore di Sanità.

È infatti di fondamentale importanza per la prevenzione primaria la disassuefazione dal fumo di tabacco, da attuare con tutti gli strumenti a disposizione, a partire dal *minimal advice* sino al trattamento con tecniche di gruppo, considerando anche l'opportunità, ove necessario, del supporto farmacologico.

La sorveglianza delle patologie conclamate, laddove si realizzi una condizione di cronicità, andrebbe garantita anche formalizzando un piano di cura individuale, condiviso con la rete dei servizi, in analogia con esperienze di gestione della cronicità quali, a titolo d'esempio, quella in essere nella Regione Lombardia relativamente alla sperimentazione dei CreG.

### Conclusioni

L'attività dei MMG prevede, a livello regionale e con ovvie ricadute a livello di ASL, la definizione di specifici obiettivi, tra i quali dovrebbero essere introdotte la formazione in merito al rischio e alle patologie asbesto-correlati e la gestione di spe-



cifiche iniziative di informazione alla popolazione. Per quanto riguarda la formazione, andrebbero implementati programmi e procedure che permettano al MMG di:

- lavorare in rete con quegli operatori di secondo livello che hanno competenze specifiche in medicina del lavoro, al fine di definire con appropriatezza il rischio per quei pazienti affetti da patologie oggi acclamate essere associabili a pregresse esposizioni ad amianto;
- acquisire le più recenti conoscenze in merito all'appropriatezza e ai limiti delle metodiche di diagnosi precoce, alle prospettive terapeutiche delle patologie neoplastiche, con particolare riguardo al mesotelioma, agli aspetti medico-legali di denuncia obbligatoria e del relativo indennizzo.

Tale percorso formativo, oltre a essere coerente con le esigenze dell'“emergenza amianto”, potrebbe contenere elementi di metodo, utili a implementare in modo efficace la cultura del professionista sul rischio lavorativo e ambientale.

In considerazione degli elevati livelli di informatizzazione dei MMG, forse unici in tutto il Servizio Sanitario Nazionale, tale formazione potrebbe essere fruita anche in modalità FAD (Formazione a Distanza), magari per il tramite della piattaforma FadInMed, realizzata in collaborazione tra Ministero della Salute, FNOMCeO e IPASVI. Tale piattaforma ha dimostrato di poter coinvolgere, a fronte di costi modesti, un numero elevato di professionisti, come è avvenuto, per esempio, per i corsi sul rischio clinico.

Le Regioni dovrebbero introdurre analoghi contenuti formativi nella programmazione dei corsi di formazione specifica in Medicina Generale.

Dal punto di vista assistenziale, inoltre, andrebbe prevista in tutte le realtà regionali una rete di domiciliarità e di supporto alla cronicità, che consenta al MMG di gestire le patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto, anche in fase avanzata, in una strategia di deospedalizzazione, garantendo un reale supporto di vicinanza e di integrazione con l'ambiente di vita e familiare.



## 10. Ricerca clinica

### Fattori predittivi e prognostici del mesotelioma

La mesotelina e l'osteopontina, due glicoproteine già esaustivamente presentate nei Capitoli 6 e 8, sono marcatori da utilizzare nell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da mesotelioma o da malattie asbesto-correlate.

Interessanti risultano anche le esperienze preliminari di alcuni gruppi di lavoro che stanno esplorando l'utilizzo della mesotelina come target della risposta immunologica. Il razionale di tale ipotesi si basa sul fatto che le cellule tumorali mesoteliali secernendo mesotelina potrebbero essere riconosciute dai componenti della risposta immunologica, in modo da ottenere una risposta immunologica contro le cellule tumorali, e in particolare tale processo potrebbe essere innescato in quei pazienti "vaccinati" con antigeni immunostimolanti simili appunto alla mesotelina.

Un altro versante su cui è impegnata la ricerca scientifica è il riconoscimento di fattori prognostici e predittivi che possano aiutare i clinici nella gestione dei pazienti affetti da MPM.

In merito ai fattori prognostici, particolare attenzione è rivolta verso il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) coinvolto nel processo di neo-angiogenesi e quindi nella progressione della neoplasia. In uno studio di fase II randomizzato di

confronto è stato testato bevacizumab, un anticorpo anti-VEGF, associato o meno alla chemioterapia. Lo studio, sebbene non sia riuscito a raggiungere gli endpoint che si era posto, ha evidenziato come pazienti con elevati livelli di VEGF avessero tempi di progressione e sopravvivenza più limitati rispetto a quei pazienti nei quali i valori del suddetto marcatore erano più contenuti. Inoltre, tali valori erano maggiormente diminuiti nei pazienti randomizzati nel braccio sperimentale, rispetto a quelli del braccio di controllo. Risultati analoghi sono stati riportati da Kao et al. in pazienti affetti da MPM sottoposti a terapia contenente talidomide, altro farmaco che ha come meccanismo d'azione l'inibizione dell'angiogenesi. Gli autori hanno dimostrato come i pazienti in cui si era registrata una diminuzione del dosaggio del VEGF avessero una prognosi migliore rispetto a quelli in cui, nonostante il trattamento, tale modifica non veniva documentata.

In merito ai fattori predittivi, vale a dire fattori che possano predire una sensibilità o resistenza della malattia a determinati agenti, sono stati pubblicati recentemente alcuni lavori nei quali si esplorava il valore predittivo dell'enzima *excision repair cross complementing group 1* (ERCC1) in pazienti affetti da MPM e trattati con chemioterapia contenente cisplatino.

L'ERCC1 è coinvolto nel mantenimento dell'integrità del patrimonio genetico della cellula i cui livelli di espressione possono essere alterati nella cellula neoplastica con conseguente accumulo delle aberrazioni genetiche e aumento dell'aggressività biologica della neoplasia. I platinoidi (cisplatino, carboplatino) sono agenti chemioterapici che esercitano il loro effetto antitumorale interagendo con il filamento di DNA con conseguente attivazione del programma di apoptosi cellulare. Tale categoria di farmaci costituisce il cornerstone del trattamento del MPM. Recentemente Zimling et al. hanno pubblicato un'esperienza nella quale si esplorava la correlazione tra l'espressione di ERCC1 e la prognosi di pazienti affetti da MPM e trattati con chemioterapia contenente cisplatino. Gli autori hanno dimostrato come una ridotta o assente espressione di tale gene fosse correlata a una progressione di malattia più precoce. Questo è spiegabile con l'ipotesi secondo la quale nelle cellule neoplastiche in cui tale enzima è assente i danni provocati nel DNA dai coordinati del platino non siano riconosciuti con conseguente sopravvivenza della cellula neoplastica stessa.

Analoghi ipotesi è stata esplorata per la timidilato sintetasi (TS), un enzima coinvolto nel metabolismo dei folati, e pemetrexed, un agente chemioterapico in grado di inibire tale enzima con conseguente morte cellulare.

Pemetrexed rappresenta a oggi il *gold standard* nel trattamento del MPM in associazione al cisplatino.

Sono stati pubblicati recentemente due lavori di due gruppi italiani in cui gli autori hanno dimostrato che una bassa espressione di TS rende le cellule sensibili a trattamenti chemioterapici contenenti pemetrexed con conseguente aumento dell'efficacia del trattamento stesso nel controllare la malattia.

In conclusione, oggi sempre di più il MPM viene

inquadrate non solo attraverso le metodiche diagnostiche previste da Linee guida internazionali, ma anche attraverso metodiche di laboratorio aventi la funzione di diagnosticare in fase precoce la malattia, riconoscere i pazienti a prognosi migliore e peggiore oltre ai farmaci ai quali la malattia può essere sensibile.

Uno sforzo dovrà essere compiuto nel cercare di catalizzare gli intenti e le metodiche in modo da ottenere dati omogenei che permettano di ottenere conclusioni definitive.

In riferimento agli esami strumentali, da segnalare come la FDG-PET, oltre ad avere un ruolo riconosciuto nella diagnosi e nella prognosi del mesotelioma maligno, sembra avere anche un ruolo nella valutazione della risposta alla chemioterapia. Nel trattamento del mesotelioma, l'evidenza di una risposta misurabile alla TC, o la sua mancanza, può non essere facilmente rilevabile anche dopo molti cicli di chemioterapia. Infatti, la particolare morfologia di tale patologia e la sua modalità di crescita asimmetrica rendono particolarmente complessa una valutazione oggettiva del suo andamento.

Al fine di superare il problema determinato dalla morfologia non-sferica del MPM, nel 2004 è stata proposta una versione modificata dei criteri di valutazione della risposta con la TC per tumori solidi (criteri RECIST modificati), applicabile specificamente al mesotelioma. Se da un lato i criteri RECIST modificati hanno comportato un miglioramento dell'accuratezza nella valutazione della risposta, rimangono tuttavia ancora molti limiti. Dai primi dati disponibili in letteratura, sembra che la FDG-PET possa dare un contributo importante nella valutazione della risposta alla terapia, essendo in grado di rilevare la risposta in anticipo e con maggiore accuratezza rispetto alla TC. In uno studio pubblicato nel 2006, 20 pazienti affetti da MPM sono stati valutati prima e dopo 2 cicli di chemioterapia sia con la TC sia

con la FDG-PET. La diminuzione del  $SUV_{max} \geq 25\%$ , a differenza delle modificazioni evidenziate alla TC, è risultata significativamente correlata con un migliore tempo alla progressione (14 mesi rispetto a 7 mesi;  $p = 0,02$ ). In uno altro studio con 41 pazienti affetti da MPM, la diminuzione dopo chemioterapia della captazione metabolica in termini di volume glicolitico totale (TGV) è risultata significativamente associata a una sopravvivenza migliore ( $p < 0,015$ ). Questi dati promettenti dovranno essere confermati in studi prospettici più ampi per poter validare il ruolo della FDG-PET nella valutazione della risposta alla chemioterapia nei pazienti affetti da mesotelioma.

## La ricerca preclinica

### Modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di mesotelioma

Il mesotelioma è un tumore maligno associato all'esposizione all'asbesto, che origina dalle cellule mesoteliali della cavità pleurica o più raramente della cavità peritoneale o della cavità pericardica. Le terapie standard che includono chirurgia, radioterapia e chemioterapia sono scarsamente efficaci, come dimostrato dal fatto che la mediana di sopravvivenza dopo la diagnosi è minore di un anno. Per identificare nuovi target farmacologici e sviluppare nuove terapie attive per il trattamento del mesotelioma è necessario disporre di modelli sperimentali, che mimino le caratteristiche biologiche e cliniche di questa neoplasia.

In questo Capitolo ci si propone di valutare i principali modelli sperimentali disponibili per la ricerca preclinica, in particolare in riferimento allo sviluppo di nuovi farmaci e nuove combinazioni.

Moltissime linee cellulari di mesotelioma sono state descritte nella letteratura scientifica specializzata degli ultimi 20 anni. In questo Capitolo

non ci si propone di fare un catalogo completo, ma piuttosto di illustrare quelle linee cellulari di mesotelioma di particolare interesse, in base sia alle loro caratteristiche biologiche, sia alla loro rappresentatività rispetto ai diversi tipi di mesotelioma umano e quindi di maggiore potenziale utilità come strumenti per lo studio dei meccanismi di cancerogenesi e per l'identificazione di nuovi farmaci attivi contro questo tipo di tumore umano. Usami et al. hanno descritto quattro linee di mesotelioma umano denominate ACC-MESO-1, ACC-MESO-4, Y-MESO-8A e Y-MESO-8D, di cui le ultime due derivate dallo stesso paziente affetto da un mesotelioma bifasico e rispettivamente rappresentative del fenotipo epiteliale e di quello sarcomatoso. Il gene soppressore Nf2, noto per essere frequentemente mutato nel mesotelioma umano, era mutato nella linea ACC-MESO-1. Tutte e quattro le linee cellulari avevano delezione del gene oncosoppressore p16INK4a/p14ARF. In nessuna di queste linee cellulari si osservavano mutazioni di altri geni soppressori, come p53, né di proto-oncogeni come KRAS, NRAS, BRAF, EGFR e HER2. Per comprendere le differenze biologiche tra il fenotipo epiteliale e quello sarcomatoso gli autori del lavoro hanno comparato il profilo di espressione genica. L'analisi completa dei dati non viene riportata, ma 43 geni mostravano un'espressione differente di almeno 5 volte nelle due linee e per 15 geni le differenze erano di più di 10 volte. Fra i geni differenzialmente espressi ve ne erano alcuni che codificano per proteine che sono importanti per la morfologia e per le interazioni biologiche con la matrice e il microambiente tumorale, come *microfibrillar-associated glycoprotein-2* (MAGP2), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM1), interleuchina 8 (IL-8) e interleuchina 1 alfa (IL-1A), mentre altri per proteine coinvolte nei canali del K e del Na. Queste linee cellulari mantenevano le loro principali caratteristiche nei diversi passaggi, nelle

condizioni di coltura *in vitro* e quindi sono uno strumento utile per comprendere le basi biologiche della totale resistenza delle forme sarcomatose di mesotelioma ai farmaci antitumorali disponibili fino a oggi.

Un altro lavoro in cui si paragonano le caratteristiche biologiche di linee cellulari di mesotelioma epitelioide e sarcomatoso è quello pubblicato da Sun et al., che riporta la caratterizzazione di due linee cellulari, STAV-AB (di morfologia epiteliale) e STAV-FCS (di morfologia fibroblastoide) con un distinto fenotipo, entrambe derivate dall'effusione pleurica di un paziente e quindi con lo stesso background genetico. Lo studio comparativo delle due linee cellulari ha portato a identificare moltissimi geni differentemente espressi nelle due linee cellulari. Fra questi vi erano geni che codificano per fattori di crescita e loro recettori come per esempio PDGF- $\beta$ , FGFR1, TGF- $\beta$ , per fattori trascrizionali importanti nella regolazione della proliferazione, del ciclo cellulare e dell'apoptosi, per proteine coinvolte nel metabolismo cellulare e nel proteasoma e interleuchine e fattori che giocano un ruolo nel microambiente tumorale e nell'angiogenesi.

Questi dati portano a pensare che vi sia una sostanziale eterogeneità biologica tra diversi fenotipi delle cellule di mesotelioma e che probabilmente oltre a un gran numero di mutazioni geniche vi siano anche dei meccanismi epigenetici che portano a una differente espressione di geni coinvolti in tutte le vie metaboliche rilevanti.

Sempre con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi genetici alla base del differenziamento bifasico del mesotelioma, Schulten et al. hanno isolato due linee cellulari dall'effusione pleurica di un paziente, una di tipo epitelioide denominata MM-Z03E e un'altra denominata MM03S con morfologia sarcomatoide. Entrambe le linee cellulari mostravano un profilo immunologico tipico del mesotelioma, con espressione di citocheratina

CK18, calretinina e vimentina. Gli autori hanno comparato la citogenetica nelle due linee cellulari e hanno osservato che alcune aberrazioni erano comuni a entrambe le linee, con perdite cromosomali del 1q34, 4, 9p, 10p, 13, 14, 16q, 18 e 22 e di una complessa aberrazione strutturale del cromosoma 17; altre aberrazioni erano esclusivamente presenti nella linea epitelioide o in quella sarcomatoide e potrebbero portare all'identificazione di geni coinvolti nei due diversi istotipi. Queste due linee cellulari trapiantate sottocute in topi immunodeficienti crescevano, producendo tumori solidi che mantenevano le stesse caratteristiche biologiche delle due linee cellulari coltivate *in vitro* e quindi possono essere considerate un modello *in vitro* e *in vivo* di mesotelioma epitelioide e sarcomatoide.

Zanazzi et al. hanno riportato una dettagliata caratterizzazione molecolare di linee di mesotelioma umano coltivate *in vitro*. Gli autori focalizzano il loro studio sull'instabilità genetica associata a mutazioni di p53 e dimostrano come vi sia un accumulo di alterazioni genetiche che coinvolgono geni che regolano l'adesione cellulare, la proliferazione e il metabolismo. Evidentemente l'instabilità genomica potrebbe essere una delle ragioni alla base della resistenza ai farmaci antitumorali. Per quanto concerne i modelli *in vivo*, sono stati descritti diversi modelli sperimentali di mesotelioma che crescono nel topo.

Si può schematicamente dividerli in modelli ottenuti trapiantando cellule di mesotelioma umani in topi immunodeficienti (xenotrapianti) e in modelli ottenuti attraverso l'esposizione ad asbesto. Anche per modelli *in vivo* non ci si propone una revisione sistematica della letteratura, ma piuttosto di selezionare alcuni modelli che sembrano di interesse per uno sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

In merito agli xenotrapianti, Yamaoka et al. hanno sviluppato modelli *in vivo* trapiantando in topi immunodeficienti cellule di mesotelioma umano



MSTO ingegnerizzate per esprimere proteine fluorescenti P, mRFP, mCherry e mPlum attraverso infezione con lentivirus. L'espressione di mCherry nelle cellule tumorali transdotte era stabile *in vitro* e *in vivo* e consentiva un monitoraggio sensibile della crescita tumorale sia dopo trapianto intraperitoneale che dopo trapianto ortotopico nella cavità pleurica. Dati simili erano stati riportati da Saito et al., che hanno anche riportato come la tecnica basata sulla fluorescenza fosse sovrapponibile alla PET per valutare l'evoluzione della crescita del mesotelioma.

Martarelli et al. hanno riportato la crescita riproducibile di mesoteliomi dopo trapianto di due linee cellulari derivate da pazienti con tumore bifasico nella cavità pleurica. Una di queste linee non era cresciuta dopo trapianto sottocutaneo, indicando la superiorità del trapianto ortotopico che permetteva una crescita del tumore in un ambiente molto più simile a quello della condizione clinica. Yanagihara et al. hanno caratterizzato tre linee cellulari di mesoteliomi TCC-MESO-1, TCC-MESO-2 e TCC-MESO-3 da pazienti giapponesi, le prime due da mesoteliomi epitelioidi e la terza da un mesotelioma bifasico. Le tre linee cellulari mostravano caratteristiche morfologiche e biologiche simili a quelle dei mesoteliomi da cui derivano con perdita di espressione dell'oncosoppressore p16 e mutazioni di p53. Queste linee crescevano nel 100% dei topi SCID in modo riproducibile e quindi sembravano adatte per saggiare l'attività di potenziali nuovi farmaci.

Nakataki et al. hanno riportato che una linea di mesotelioma umano EHME-10 inoculato ortotopicamente nella cavità toracica in topi SCID produceva tumori molto vascolarizzati con disseminazione pleurica e formazione di effusione pleurica, riproducendo la patologia che si era osservata nel paziente da cui derivava. Le linee cellulari EHME-10 esprimevano alti livelli di VEGF e del

suo recettore VEGFR. Trattamenti con chemioterapici convenzionali come il cisplatino riducevano l'effusione pleurica, ma non riducevano le masse tumorali, che sembravano resistenti. Il modello sembra avere quindi non solo un andamento clinico, ma anche una refrattarietà ai trattamenti antitumorali che è simile a quella che si riscontra in clinica e quindi potrebbe essere un buon modello per lo studio di nuovi farmaci con attività nel mesotelioma.

Recentemente sono state riportate esperienze di modelli *in vivo* indotti da esposizione ad asbesto. Questo perché l'esposizione alle fibre d'asbesto costituisce la causa primaria del mesotelioma maligno. Tuttavia, meno del 10% degli individui esposti fortemente ad asbesto sviluppa un mesotelioma maligno e questo indica verosimilmente un ruolo della predisposizione genetica nell'eziopatogenesi della malattia. È stato proposto che vi sia una progressione multistep e questo si basa sull'osservazione che alcune perdite cromosomiali ricorrono in tutti i casi di mesotelioma con la contemporanea presenza di diverse aberrazioni. In molti casi di mesotelioma si osserva l'inattivazione dell'oncosoppressore Nf2. Inoltre, si osserva la delezione omozigotica del locus CDKN2A/ARF, che codificano per gli oncosoppressori p16 e p14. Anche l'attivazione di AKT è comune in molti mesoteliomi umani e probabilmente la sua attivazione coopera con l'inattivazione degli oncosoppressori sopra descritti. Con questo background è di interesse lo studio di modelli sperimentali in cui si induce mesotelioma mediante esposizione all'asbesto in topi che abbiano già delle aberrazioni molecolari predisponenti. Altomare et al. hanno trattato con asbesto topi *knock-out* Nf2 (+/-) osservando un'accelerata insorgenza di mesoteliomi rispetto a topi *wild-type*. Inoltre, mentre nei *knock-out* Nf2 (+/-) tutti gli animali trattati presentavano mesotelioma, soltanto nel 50% dei topi *wild-type* si osservava l'insorgenza del

tumore. Come si osserva nei mesoteliomi umani i mesoteliomi che insorgevano in topi *knock-out* Nf2 (+/-) presentavano frequentemente anche delezione omologa dei geni che codificano per gli oncosoppressori p16 e p14 o in casi in cui p16 era espresso si osservava mutazione di p53. Inoltre, in topi *knock-out* Nf2 (+/-) vi era frequentemente attivazione di Akt, come nei mesoteliomi umani, e certamente l'attivazione di questo *pathway* può essere anche correlata alla resistenza ai farmaci antitumorali essendo coinvolto nel meccanismo anti-apoptotico.

Le somiglianze molecolari osservate tra questo modello e i mesoteliomi umani lo fanno ritenere un potenziale strumento utile per studiare i meccanismi di carcinogenesi in seguito all'esposizione all'asbesto e anche per identificare potenziali nuovi farmaci.

Robinson et al. hanno sviluppato topi transgenici MexTag che esprimono l'antigene T di SV40 soltanto in cellule mesoteliali utilizzando il promoter cellula-specifico della mesotelina.

Sono state ottenute 4 linee di topi MexTag che avevano rispettivamente un numero di copie del transgene di 100, 32, 15 e una copia. Gli animali non esposti ad asbesto non sviluppavano spontaneamente mesoteliomi. L'esposizione intraperitoneale ad asbesto produceva mesoteliomi nel 20-30% dei tipo *wild-type* e nel 100% dei topi MexTag indipendentemente dal numero di copie del transgene. Topi transgenici MexTag esposti a tioglicollato, che agiva come agente infiammatorio, non sviluppavano mesotelioma, dimostrando che l'infiammazione acuta non è sufficiente per lo sviluppo del tumore. Il trattamento dei topi transgenici MexTag con mesoteliomi con gencitabina produceva un aumento modesto della sopravvivenza. Questo modello sembra sufficientemente riproducibile per essere utilizzato in studi che riguardano la cancerogenesi di potenziali agenti chemiopreventivi e di nuove terapie antitumorali.

In conclusione, in questo breve Capitolo sono stati riassunti alcuni dei modelli sperimentali di mesotelioma *in vitro* e *in vivo* descritti in letteratura. Moltissime linee cellulari di mesotelioma sono state ottenute e alcune di queste sono caratterizzate dal punto di vista genetico e biologico. Occorre osservare che le caratterizzazioni molecolari non portano a identificare facilmente dei target farmacologici, nel senso che nella maggioranza dei casi si osserva un'inattivazione di geni oncosoppressori, e non a un'attivazione di oncogeni che sono più facilmente inibiti attraverso approcci farmacologici. L'approfondimento biologico dettagliato delle conseguenze biologiche dell'inattivazione dei geni oncosoppressori potrà portare a idee per nuovi farmaci, ma c'è certamente bisogno di maggiori conoscenze a questo riguardo. Diversi modelli *in vivo* di mesoteliomi sono stati sviluppati nei laboratori di tutto il mondo e molti di questi sono di grande interesse biologico e di potenziale utilità non solo per lo studio dei meccanismi di cancerogenesi del mesotelioma, ma per sviluppare sia nuovi approcci di chemioprevenzione per soggetti esposti ad asbesto sia nuovi farmaci e nuove terapie più efficaci per questa malattia.

Recentemente è stata descritta una nuova sindrome caratterizzata dallo sviluppo simultaneo di melanoma uveale, mesotelioma e a volte altri tumori in soggetti esposti ad asbesto. Alla base di questa sindrome c'è la mutazione germinale del gene BAP1. Sulla base di questi studi sembra possibile identificare alterazioni genetiche che conferiscono una maggiore suscettibilità all'effetto cancerogeno dell'asbesto. Nuovi modelli sperimentali che tengano conto di queste nuove conoscenze relative alle mutazioni di BAP1 sono necessari.

Un aspetto che è strettamente associato all'insorgenza del mesotelioma è l'infiammazione cronica, che è un elemento essenziale che si accompagna alla cancerogenesi e probabilmente alla progres-

sione della malattia e alla resistenza ai farmaci. Molte recenti evidenze sostengono come l'infiammazione giochi un ruolo centrale in questa malattia e in molte altre malattie neoplastiche. Recentemente si sta facendo strada l'idea che per molti tumori, tra cui i mesoteliomi, alcune cellule normali presenti nel tumore, come i macrofagi, giochino un ruolo molto importante nella produzione di fattori di crescita e angiogenici che facilitano la crescita e la metastatizzazione dei tumori. Questi dati sono alla base di possibili nuove strategie terapeutiche che si prefiggono di modificare in senso antitumorale il microambiente tumorale attraverso una strategia "antinfiammatoria" mirata.

Mentre si approfondiscono questi meccanismi si stanno generando potenziali farmaci o anticorpi che agiscono inibendo specifiche citochine e fattori proinfiammatori. A questo riguardo è particolarmente interessante l'osservazione recente che il mesotelioma produca una grande quantità di *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), un mediatore dell'infiammazione che sembra giocare un ruolo nella carcinogenesi da fibre di asbesto e potrebbe essere un target terapeutico di interesse in questa patologia.

Queste recenti acquisizioni rendono sempre più chiaro che per l'identificazione e lo sviluppo di terapie attive nel mesotelioma sia di scarsa utilità l'impiego di sistemi cellulari *in vitro*, che non rispecchiano la complessità del tumore e del suo microambiente, ma sia necessario utilizzare modelli *in vivo*.

L'eterogeneità e la complessità dei mesoteliomi richiedono lo sviluppo di modelli sperimentali nuovi, che uniti a quelli già esistenti possano essere uno strumento scientifico importante per l'attuazione di programmi di ricerca translazionale indirizzati allo sviluppo clinico di nuovi farmaci innovativi e nuove combinazioni in pazienti con mesotelioma.

## Diagnostica per immagini

I progressi tecnologici nel campo dell'imaging diagnostico delle malattie asbesto-correlate possono riassumersi in tre ordini di innovazioni: un imaging morfologico ad alta definizione; un imaging di contrasto; un imaging funzionale.

Le apparecchiature TC di ultima generazione consentono allo stato attuale di ottenere immagini con una risoluzione spaziale estremamente elevata, grazie agli spessori submillimetrici; queste garantiscono quindi un imaging sempre più indirizzato alla prevenzione, consentendo diagnosi eseguite spesso in fase subclinica. Inoltre, il netto abbattimento della dose di radiazioni erogata rende le apparecchiature TC multistrato particolarmente adatte all'effettuazione di programmi di screening. Oggi è infatti possibile ottenere immagini TC dell'intero distretto toracico in tempi inferiori ai 3-4 secondi, con spessore di strato submillimetrico e con dosi di radiazione (mSv: 0,3, utilizzando 10 mAs e 80 Kvp) di poco superiori a quelli di una semplice radiografia in duplice proiezione (circa 0,1 mSv).

L'imaging funzionale è stato da sempre appannaggio della medicina nucleare, che tuttavia presentava il limite di una bassa risoluzione spaziale. Da pochi anni i progressi tecnologici hanno invece permesso di integrare le informazioni funzionali a quelle morfologiche, grazie a macchine ibride e ad apparecchiature integrate in grado di associare alla valutazione di immagini TC e RM anche immagini di medicina nucleare e in particolare PET. Sono così già disponibili apparecchiature TC-PET e stanno entrando nell'uso clinico prototipi RM-PET, in grado di integrare le duplici informazioni. In particolare, è noto da tempo come la PET sia in grado di caratterizzare gli ispessimenti pleurici sospetti per essere di natura maligna, grazie all'aumentata avidità del tessuto neoplastico per l'FDG. Numerosi studi stanno inoltre affrontando

anche la valutazione delle patologie asbesto-correlate e in particolare le modalità di evoluzione delle interstiziopatie fibrotiche mediante utilizzo di traccianti specifici di infiammazione. Un recente studio italiano ha infatti evidenziato come il gallio 68, un analogo della somatostatina, generalmente utilizzato nella valutazione dei tumori endocrini, trovi particolare applicazione proprio nell'identificazione delle IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*), in quanto esiste un'iperespressione recettoriale fibroblastica polmonare in questa patologia. Se i risultati saranno confermati, sarà possibile eseguire follow-up di questi pazienti con la TC-PET e approntare quindi farmaci di inibizione dell'iperespressione recettoriale. Ulteriori studi potranno poi essere trasferiti anche all'applicazione di nuovi traccianti, eventualmente specifici anche per la pleura e per le patologie asbesto-correlate. Infine, un piccolo cenno merita la recente applicazione, ancora in fase sperimentale preclinica, delle nano sonde RM-SPECT correlate. Si tratta di marcare isotopi in grado di legarsi selettivamente a specifici recettori e di rilevarne la presenza mediante utilizzo di apparecchiature di RM.

## Screening

Un versante su cui la comunità scientifica è chiamata a una sfida impegnativa è lo screening per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare nei soggetti ad alto rischio di sviluppare questo tumore, come coloro che sono esposti a entrambi i fattori di rischio (fumo di sigaretta ed esposizione all'asbesto).

L'efficacia della TC spirale nei forti fumatori è in fase di valutazione in diversi studi clinici randomizzati in corso in Europa e negli Stati Uniti in qualità di esame di screening. I risultati preliminari appaiono conflittuali, con tre studi europei che non dimostrano alcun beneficio e uno studio più

grande, ma privo di un vero braccio di controllo osservazionale, condotto negli Stati Uniti che mostra una riduzione limitata (-7%) della mortalità. In attesa dei risultati a medio termine di tutti gli studi randomizzati in corso, appare giustificato proseguire la ricerca nel campo della diagnosi precoce del cancro polmonare negli individui ad alto rischio, anche con metodiche innovative su base biologica. In questi studi, oltre la TC spirale che è a oggi la metodica di riferimento, nuovi e più specifici biomarcatori potrebbero essere inclusi in aggiunta alla diagnostica per immagini.

A supporto di questa proposta, recenti studi hanno dimostrato che profili di espressione dei miRNA nel tessuto tumorale e nel polmone sano sono in grado di identificare i tumori polmonari più aggressivi e che specifiche combinazioni di miRNA nel plasma possono predire lo sviluppo del cancro polmonare fino a 2 anni prima della diagnosi con TC spirale, separando anche nei soggetti senza evidenti lesioni alla TC le forme più aggressive di tumore polmonare da quelle più indolenti.

## Chirurgia del mesotelioma pleurico

La prognosi del mesotelioma pleurico non è significativamente migliorata nel corso degli ultimi 20 anni, con una sopravvivenza a 5 anni pari al 7%. L'introduzione di nuovi farmaci, come gli antifolati (pemetrexed e raltitrexed), in associazione agli analoghi del platino ha ottenuto miglioramenti molto modesti della sopravvivenza, anche nell'ambito neoadiuvante.

Il ruolo della chirurgia nel mesotelioma pleurico rimane il più controverso fra tutti i tumori solidi, non solo negli stadi avanzati di malattia, ma anche in quelli più iniziali.

La chirurgia radicale con intento curativo, rappresentata dalla pneumonectomia extrapleurica (PPE), abbandonata negli anni Settanta per l'ec-

cessiva mortalità e gli scarsi risultati a distanza, è stata riproposta nel contesto di una strategia multimodale comprendente la chemioterapia di induzione e la radioterapia postoperatoria con tecniche di IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). I risultati apparentemente incoraggianti di questo approccio radicale sono fortemente limitati dal processo di selezione dei pazienti e dall'elevata frequenza di recidive locali, anche nei lungo-sopravvivenenti.

La recente pubblicazione dei risultati del primo studio randomizzato che ha confrontato la chirurgia radicale dopo terapia d'induzione con la sola chemioterapia non ha fornito una risposta adeguata, per i limiti nel disegno dello studio, il campione di pazienti troppo esiguo e l'eccesso di mortalità nel braccio chirurgico. Tuttavia, la minore sopravvivenza e qualità di vita osservata nel braccio chirurgico ha posto nuovi interrogativi sulla reale efficacia di questa strategia.

D'altra parte l'approccio più conservativo, rappresentato dalla pleurectomia/decorticazione, appare in grado di ottenere risultati analoghi, se non superiori, a quelli della PPE, sia pure nell'ambito di studi non randomizzati.

A oggi, i dati di evidenza clinica sull'utilità della chirurgia nel mesotelioma pleurico sono così scarsi che non è possibile definire per il singolo paziente la migliore strategia terapeutica disponibile, né proporre l'inclusione in studi clinici controllati che possano in futuro produrre tale evidenza. Questa incertezza è ancora più penosa se si considera il livello di aspettativa e di ansia che si determina, nei soggetti ad alto rischio per esposizione professionale o ambientale all'amianto, al momento della diagnosi di mesotelioma.

Appare quindi indispensabile promuovere una serie di studi prospettici controllati che forniscano risposte chiare e inequivocabili ad alcune delle domande più pressanti.

Per esempio, i pazienti con limitata estensione di malattia (stadio I-II) e buon *performance status*, ma non candidabili a PPE per motivi funzionali, dopo chemioterapia di induzione per 3-4 cicli, potrebbero essere randomizzati verso pleurectomia/decorticazione o follow-up senza ulteriore terapia, per stabilire se la chirurgia citoreduttiva sia realmente in grado di migliorare la sopravvivenza e/o la qualità della vita.

Il gruppo più favorevole ma ridotto dei pazienti con ottime condizioni generali, istotipo epiteliale, comorbilità assente e funzionalità cardiopolmonare adeguata ( $FEV_1$  postoperatoria > 1,0 L,  $DLCO$  > 40%,  $PCO_2$  < 45 mmHg,  $PO_2$  > 65 mmHg, frazione di eiezione > 45%, non coronaropatia) potrebbe invece prevedere una randomizzazione tra le due opzioni chirurgiche: PPE verso pleurectomia/decorticazione, per valutare l'efficacia relativa della chirurgia radicale rispetto a quella citoreduttiva.

Nell'ambito di tali studi prospettici controllati potrebbero essere avviate altre sperimentazioni sulla personalizzazione del trattamento mediante fattori predittivi della terapia medica come la timidilato sintetasi, o su fattori predittivi dell'outcome chirurgico come il volume della malattia iniziale valutato con ricostruzioni tridimensionali delle TC o con il valore di attività metabolica (PET/SUV). Infine, un programma multicentrico di studi clinici con un essenziale quesito chirurgico rappresenta una formidabile opportunità per costruire una banca di tessuti che per qualità e quantità sia in grado di soddisfare le fondamentali esigenze della ricerca biologica innovativa e sia realmente a disposizione di tutti i ricercatori che operano a livello nazionale e internazionale.

In considerazione della rarità della malattia e della complessità delle cure, è necessario che i pazienti affetti da mesotelioma pleurico siano trattati in pochi Centri specializzati, che siano in grado di col-

laborare tra loro stabilendo dei programmi coordinati di ricerca e di assistenza clinica. Solo un network di Centri specializzati può garantire su tutto il territorio nazionale strutture adeguate, numero sufficiente di pazienti e competenza per valutare i fattori prognostici rilevanti per le decisioni cliniche e portare a termine studi clinici randomizzati.

### La terapia sistemica

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore con prognosi sfavorevole. La sua incidenza è in aumento nella maggior parte del mondo e si prevede un picco nei prossimi 10-15 anni. La maggior parte dei pazienti riceve un trattamento chemioterapico durante il decorso della malattia. L'antifolato pemetrexed ha dimostrato di essere attivo nel trattamento di pazienti affetti da MPM sia in monochemioterapia sia in associazione a derivati del platino. Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale [12,1 mesi *versus* 9,3 mesi; *hazard ratio* (HR) 0,77;  $p = 0,020$ ], tempo alla progressione (5,7 mesi *versus* 3,9 mesi;  $p = 0,001$ ) e tasso di risposta (41% *versus* 16,7%;  $p < 0,001$ ) per la combinazione di pemetrexed e cisplatino rispetto al cisplatino in monochemioterapia in 448 pazienti affetti da MPM non pretrattati. In seguito ai risultati di questo studio, la combinazione di cisplatino e pemetrexed è diventata lo standard terapeutico per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MPM. Purtroppo, tutti i pazienti affetti da MPM sono destinati ad andare incontro a progressione di malattia dopo trattamento di prima linea. Nella pratica clinica, la chemioterapia di seconda linea viene sempre più utilizzata, perché i pazienti sono spesso ancora in buona salute al momento della progressione della malattia. Tuttavia, non costituisce ancora uno standard terapeutico. La ricerca di un

prolungamento dell'efficacia della prima linea di trattamento con una terapia di mantenimento, la ricerca di un ruolo per la seconda linea di trattamento e la valutazione delle possibili opportunità terapeutiche per i pazienti con età superiore ai 70 anni, considerando l'età mediana dei pazienti affetti da MPM, sono tra le sfide più importanti che gli sperimentatori clinici che si occupano di tale patologia stanno affrontando.

### Terapia di mantenimento

Alcuni gruppi hanno valutato e stanno tuttora sperimentando il ruolo della chemioterapia di mantenimento nei pazienti affetti da MPM stabile o in risposta dopo trattamento chemioterapico di prima linea. Dalla letteratura i dati disponibili sono pochi e le molecole finora analizzate o in corso di valutazione come terapia di mantenimento sono: pemetrexed, talidomide, bevacizumab e NGR-hTNF.

Il gruppo olandese di van den Bogaert et al. ha sperimentato l'utilizzo di pemetrexed come terapia di mantenimento. Su 27 pazienti stabili o in risposta a trattamento chemioterapico di prima linea, 13 sono stati trattati con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con schedula trisettimanale fino a progressione di malattia, eccessiva tossicità o interesse del paziente. Il numero mediano di cicli di terapia di mantenimento somministrato è stato 4 (range 2-14). Non è stata osservata alcuna tossicità di grado 4, mentre si sono verificate una neutropenia e un'anemia di grado 3 rispettivamente nel 15% e nell'8% dei pazienti. L'astenia è stata l'unica tossicità non ematologica di grado 3 registrata durante la terapia di mantenimento (15% dei pazienti). Il 69% dei pazienti ha interrotto il trattamento di mantenimento per progressione della malattia, il 23% per tossicità e l'8% nel migliore interesse del paziente. Durante la terapia di man-



tenimento, il 23% dei pazienti con malattia stabile dopo terapia di induzione ha raggiunto una risposta parziale. Rispetto ai pazienti non trattati, il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale sono stati, rispettivamente, di 3,4 e 6,0 mesi *versus* 8,5 e 17,9 mesi ( $p < 0,0001$ ). Tali dati, seppure promettenti, richiedono un'ulteriore validazione in studi prospettici randomizzati con un ampio campione di pazienti. Attualmente, è in corso uno studio randomizzato di fase II che confronta pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> somministrato ogni 3 settimane rispetto all'osservazione clinica. L'obiettivo primario dello studio è rappresentato dal tempo libero da progressione di malattia valutato in 96 pazienti stabili o in risposta dopo trattamento chemioterapico di prima linea.

Talidomide, agente antiangiogenico orale, non ha fornito alcuna risposta obiettiva in pazienti non pretrattati, anche se il 27,5% dei pazienti ha mostrato una stazionarietà di malattia maggiore di 6 mesi. In 22 pazienti pretrattati, talidomide ha fornito una risposta parziale in 1 paziente (6%) e stazionarietà di malattia in 11 (50%) pazienti, con un tempo alla progressione di malattia di 2 mesi e una sopravvivenza mediana di 11 mesi. Sulla scorta dei risultati di tali studi, talidomide è stata valutata come terapia di mantenimento in 222 pazienti non in progressione dopo un minimo di 4 cicli di chemioterapia con platino/pemetrexed in uno studio multicentrico randomizzato di fase III (talidomide 100-200 mg/die *versus* nessun trattamento). Nessuna evidenza di beneficio è stata osservata sia in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia, con valori mediani di 16 settimane nel gruppo di pazienti trattato con talidomide rispetto a 15 settimane nel gruppo di osservazione ( $p = 0,83$ ; HR 1,0), sia in termini di sopravvivenza globale, con valori mediani di 11 contro 13 mesi ( $p = 0,09$ ; HR 0,78). Inoltre, nel gruppo trattato con talidomide è stata osservata

una maggiore tossicità (stipsi, affaticamento, neuropatia periferica e tromboembolismo), con un tasso totale di eventi avversi di grado 3-4 del 28% rispetto al 15% osservato nel braccio di controllo. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che talidomide non è un farmaco indicato nel trattamento di mantenimento dei pazienti affetti da MPM e che non necessita di ulteriori studi di approfondimento.

Attualmente bevacizumab è la molecola ad attività anti-angiogenetica più studiata nel trattamento del MPM e numerosi studi clinici sono tutt'ora in corso. In tali studi, bevacizumab viene associato alla chemioterapia di prima linea con la combinazione pemetrexed e derivati del platino e successivamente somministrato come terapia di mantenimento. Nello studio di Kindler et al., multicentrico, di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino e gemcitabina non ha dato differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (6,9 *vs* 6,0 mesi; HR 0,93;  $p = 0,88$ ), di sopravvivenza globale (15,6 *vs* 14,7 mesi; HR 1,13;  $p = 0,91$ ) e di tasso di sopravvivenza a 1 anno (59% *vs* 57%). Inoltre, non sono state osservate differenze significative in termini di tassi di risposta (25% *vs* 22%) e di tassi di stabilità di malattia (51% *vs* 60%). Elevati valori plasmatici basali di VEGF sono stati associati a una minore sopravvivenza libera da progressione di malattia e globale. Recentemente sono stati riportati i risultati preliminari di altri studi con bevacizumab in combinazione con la chemioterapia (platino/pemetrexed) nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da MPM non operabili. Nel complesso, i risultati di questi due studi sembrano simili. I tassi di risposta e di controllo della malattia sono stati, rispettivamente, del 40% e 80%. Le mediane di sopravvivenza libera da progressione di malattia e

globale sono state nel range di 6,9-7,9 e 14,3-14,8 mesi. Inoltre, è in corso uno studio randomizzato di fase II-III (platino/pemetrexed +/- bevacizumab). Al termine della fase II, il tasso di controllo della malattia è risultato maggiore nel braccio con bevacizumab (57,4% vs 45,7%) ed è pertanto partita la fase III dello studio.

NGR-hTNF è un nuovo farmaco ad attività anti-angiogenetica e la sua efficacia è stata valutata su 43 pazienti con MPM avanzato in progressione dopo chemioterapia a base di platino/pemetrexed. Secondo un'analisi "intent-to-treat", 19 pazienti (44%) hanno ottenuto un controllo della malattia come migliore risposta complessiva (1 risposta parziale e 18 stazionarietà di malattia). Il tempo mediano alla progressione è stato di 2,8 mesi (4,4 mesi nei pazienti con controllo della malattia). Sulla base di questi risultati, è stato avviato uno studio randomizzato di fase II che valuta NGR-hTNF come terapia di mantenimento rispetto al placebo in pazienti che non sono in progressione dopo 6 cicli di chemioterapia a base di pemetrexed. La terapia di mantenimento viene avviata entro 7 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, di cui 3 settimane di *wash-out* post-terapia e 4 settimane per gli esami di screening. NGR-hTNF/placebo viene somministrato per via endovenosa come infusione di 1 ora a 0,8 µg/m<sup>2</sup> settimanale fino a progressione di malattia. L'obiettivo primario dello studio è confrontare il tempo libero dalla progressione di malattia nei due gruppi di pazienti (previsti 50 pazienti per gruppo). Gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza globale, la risposta tumorale, la sicurezza e la qualità della vita.

In conclusione, al momento non vi sono dati sufficienti per sostenere l'utilità della terapia di mantenimento nei pazienti affetti da MPM. Tuttavia, alcuni dati promettenti, come quelli ottenuti da pemetrexed, inducono gli sperimentatori a non abbandonare questo filone di ricerca.

## Terapia di seconda linea

Il ruolo della chemioterapia in seconda linea nei pazienti affetti da MPM non è stato ancora definito e, a oggi, non costituisce ancora uno standard terapeutico. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti che beneficiano di una prima linea di trattamento presenta ancora un ottimo *performance status* quando viene documentata la progressione radiologica del MPM, e vi è una crescente evidenza in letteratura che la chemioterapia in seconda linea non solo è ben tollerata, ma anche attiva.

I progressi nella conoscenza della biologia del MPM hanno portato alla valutazione di un certo numero di agenti mirati in studi clinici. Tuttavia, a oggi, la terapia target non ha mostrato alcuna reale efficacia nel trattamento dei pazienti affetti da MPM (Tabelle 10.1 e 10.2).

L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) è espresso nella maggior parte dei campioni di MPM, con una maggiore incidenza nel sottotipo epiteliale. L'utilizzo di inibitori di EGFR (erlotinib, gefitinib) su linee cellulari di MPM ha dimostrato un'inibizione dose-dipendente dell'espressione di EGFR e della crescita cellulare. Tuttavia, i dati preclinici non sono stati confermati in clinica. La mancanza di attività di inibitori di EGFR nel MPM è stata infatti osservata in due studi clinici in monoterapia con gefitinib ed erlotinib nei pazienti non pretrattati. Questa mancanza di attività è probabilmente legata alla mancanza di mutazioni attivanti EGFR in MPM. Un ulteriore studio clinico multicentrico di fase II ha valutato l'efficacia della doppia inibizione di VEGF e di EGFR in pazienti pretrattati. In particolare, i pazienti che avevano precedentemente ricevuto un regime chemioterapico sono stati trattati con erlotinib 150 mg/die per via orale e bevacizumab 15 mg/kg per via endovenosa ogni 21 giorni. Lo studio ha fallito l'obiettivo principale di osservare almeno 2 risposte nei primi 25 pazienti

**Tabella 10.1** Farmaci target in prima linea

| Farmaco                                | N. pazienti | RR  | DCR   | mPFS (mesi)   | mOS (mesi)    |
|--|-------------|-----|-------|---------------|---------------|
| Cisplatino/gemcitabina +/- bevacizumab | 53          | 25% | 76%   | 6,9           | 15,6          |
| Carboplatino/pemetrexed/bevacizumab    | 77          | 40% | 88%   | 7,9           | 14,3          |
| Cisplatino/pemetrexed/bevacizumab      | 43          | 43% | 81%   | 6,9           | 14,8          |
| Cisplatino/pemetrexed +/- bevacizumab  | 47          | 38% | 57%   | NR            | NR            |
| Carboplatino/pemetrexed/bevacizumab    | 13          | 33% | NR    | 7,8           | NR            |
| Vatalanib                              | 47          | 6%  | 78%   | 4,1           | 10,0          |
| Gefitinib                              | 43          | 4%  | 53%   | 2,6           | 6,8           |
| Erlotinib                              | 63          | 0%  | 47%   | 12% a 12 mesi | 39% a 12 mesi |
| Imatinib                               | 25          | 0%  | 12%   | 63 giorni     | 398 giorni    |
| Talidomide                             | 40          | 0%  | 27.5% | NR            | 230 giorni    |
| Sorafenib                              | 20          | 10% | 60%   | 2,9           | 5,0           |
| Sunitinib                              | 18          | 5%  | 55%   | 2,7           | 6,7           |

DCR, *disease control rate*; mOS, *median overall survival*; mPFS, *median progression free survival*; NR, non riportato; RR, *response rate*.

**Tabella 10.2** Farmaci target in seconda linea

| Farmaco                 | N. pazienti | RR  | DCR | mPFS (mesi) | mOS (mesi) |
|-------------------------|-------------|-----|-----|-------------|------------|
| Erlotinib + Bevacizumab | 24          | 0%  | 50% | 2,2         | 5,8        |
| Talidomide              | 22          | 6%  | 54% | 2,0         | 11,0       |
| Sorafenib               | 30          | 3%  | NR  | 3,7         | 13,2       |
| Sorafenib               | 16          | 6%  | 87% | NR          | NR         |
| Sunitinib               | 53          | 12% | 77% | 3,5         | 7,0        |
| Sunitinib               | 17          | 0%  | 65% | 2,8         | 8,3        |
| Cediranib               | 47          | 9%  | 43% | 2,6         | 9,5        |
| NGRhTNF                 | 43          | 0%  | 44% | 2,8         | 12,1       |
| Belinostat              | 13          | 0%  | 15% | 1,0         | 5,0        |

DCR, *disease control rate*; mOS, *median overall survival*; mPFS, *median progression free survival*; NR, non riportato; RR, *response rate*.

arruolati (disegno di Simon a doppio stadio) non osservando alcuna risposta completa o parziale e l'arruolamento è stato interrotto dopo l'inclusione dei primi 26 pazienti.

Dati preclinici hanno suggerito un ruolo autocrino di PDGF su linee cellulari di MPM. Questo dato, associato al riscontro di un'elevata espressione di c-kit in una rilevante percentuale di tessuti di MPM, ha indotto alcuni autori a valutare l'attività

di imatinib in monoterapia. Anche in questo caso, purtroppo, gli incoraggianti dati preclinici non sono stati confermati in clinica, dove non è stata osservata alcuna evidenza di risposte obiettive sia nei pazienti pretrattati sia nei pazienti non pretrattati. Nello studio più ampio (25 pazienti) è stata osservata solamente una prolungata stabilità di malattia in 3 pazienti.

Il VEGF e i suoi recettori (VEGFR-1, VEGFR-2

e VEGFR-3) sono altamente espressi nel MPM e rappresentano potenziali bersagli terapeutici nella cura di questa malattia. *In vitro* il VEGF stimola la crescita delle cellule di MPM in maniera dose-dipendente e tale crescita viene inibita da anticorpi anti-VEGF. Inoltre, i pazienti affetti da MPM presentano valori di VEGF tra i più elevati rispetto a qualsiasi altro tumore solido e valori elevati di VEGF rappresentano, in tale patologia, un fattore prognostico negativo. Diversi inibitori dell'angiogenesi sono stati valutati o sono in corso di valutazione nel trattamento di MPM soprattutto in prima linea in combinazione con la chemioterapia.

Bevacizumab è la molecola più studiata e diversi studi clinici sono ancora in corso, come già discusso nel paragrafo della terapia di mantenimento. Semaxanib (SU5416), un inibitore selettivo del VEGFR-2, è stato valutato in uno studio di fase II su 22 pazienti, dimostrando una certa attività per il MPM, ostacolata, però, da un eccessivo rischio di trombotosi.

Talidomide, come già descritto nel paragrafo della terapia di mantenimento, non ha fornito dati di rilievo in termini di attività.

L'efficacia di sorafenib è stata valutata in 2 studi di fase II. Nel primo sono stati trattati 51 pazienti con MPM sia pretrattati (31 pazienti) sia non pretrattati (20 pazienti). Il tasso di risposta è stato del 6% (stabilità di malattia nel 54% dei pazienti), con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 3,6 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 9,6 mesi (13,2 mesi nei pazienti pretrattati). Nel secondo studio sono stati arruolati 19 pazienti pretrattati: nei 16 pazienti valutabili per la risposta, sono state osservate 1 risposta parziale e 13 stazionarietà di malattia, con un tasso di sopravvivenza libera da progressione di malattia a 24 settimane del 31%.

Nowak et al. hanno riportato i risultati finali di uno studio di fase II con sunitinib come terapia di

seconda linea in 53 pazienti con MPM in progressione durante o dopo chemioterapia di prima linea con la combinazione platino/antimetabolita (pemetrexed e gemcitabina). Il tasso di risposta è stato del 12% (stabilità di malattia nel 65% dei pazienti), con un tempo alla progressione di 3,5 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 7 mesi. Un altro studio, condotto presso il *National Cancer Institute of Canada*, ha arruolato 35 pazienti in 2 differenti coorti (pazienti pretrattati e pazienti non pretrattati). Costruito con un disegno di Simon a due stadi e con obiettivo principale il tasso di risposta, tale studio non ha superato, in nessuna delle due coorti, il primo stadio: solo 1 risposta parziale è stata osservata in un paziente non pretrattato. La sopravvivenza mediana libera da progressione e globale sono state, rispettivamente, di 2,8 e 8,3 mesi nel gruppo di pazienti pretrattati e di 2,7 e 6,7 mesi nei pazienti non pretrattati.

NGR-hTNF è un nuovo farmaco ad attività anti-angiogenetica e la sua efficacia è stata valutata su 43 pazienti con MPM avanzato in progressione dopo chemioterapia a base di platino/pemetrexed. Secondo un'analisi "intent-to-treat", 19 pazienti (44%) hanno ottenuto un controllo della malattia come migliore risposta complessiva (1 risposta parziale e 18 stazionarietà di malattia). Il tempo mediano alla progressione è stato di 2,8 mesi (4,4 mesi nei pazienti con controllo della malattia). Sulla base di questi risultati, sono stati avviati due nuovi studi: il primo è uno studio randomizzato di fase III nella seconda linea in pazienti pretrattati con un regime a base di pemetrexed e il secondo è uno studio randomizzato di fase II che valuta NGR-hTNF come terapia di mantenimento in pazienti non in progressione dopo 6 cicli di chemioterapia a base di pemetrexed.

Vatalanib, un inibitore del PDGF-R $\beta$  e di VEGF-R, è stato valutato in uno studio multicentrico di fase II in pazienti non pretrattati con MPM. Sono stati

arruolati 47 pazienti in 19 Centri. Sono stati osservati un tasso di risposta del 6%, una stazionarietà di malattia nel 72% dei pazienti, una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 4,1 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 10,0 mesi.

Cediranib (AZD2171) è un potente inibitore di VEGFR-1 a 3, nonché di c-KIT e PDGF-R. Garland et al. hanno recentemente valutato questo agente in uno studio di fase II su 54 pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino. Dei 47 pazienti valutabili, 4 (9%) hanno avuto risposte obiettive e 16 (34%) hanno ottenuto una stazionarietà di malattia, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 2,6 mesi e una sopravvivenza mediana globale di 9,5 mesi. Anche se l'attività di cediranib in monoterapia è risultata modesta, un piccolo sottogruppo di pazienti ha mostrato al farmaco un'elevata sensibilità. Pertanto, il *Southwest Oncology Group* ha avviato uno studio di fase I/II randomizzato con cediranib *versus* placebo in combinazione con pemetrexed/cisplatino per il trattamento di prima linea.

Vandetanib (ZD6474), che è un inibitore selettivo di VEGFR-2, VEGFR-3, RET ed EGFR, ha mostrato di avere un effetto sia inibitorio della crescita sia pro-apoptotico sulle linee cellulari di mesotelioma e un effetto anti-angiogenico in un modello murino. Inoltre, sempre *in vitro*, è stato osservato un notevole sinergismo tra vandetanib e la combinazione di pemetrexed e carboplatino. È stato attivato uno studio randomizzato di fase II che confronta vandetanib con vinorelbina in pazienti pretrattati con MPM. Tuttavia, il reclutamento di tale studio è stato bloccato e nessun dato risulta ancora disponibile.

Pazopanib è in fase di studio in seconda linea, mentre axitinib è in fase di studio in prima linea in associazione con cisplatino e pemetrexed.

Gli inibitori delle istone-deacetilasi (HDAC) sono

una classe di farmaci che hanno mostrato di avere un'attività antitumorale in diverse neoplasie maligne, tra cui il MPM. Con la loro azione, questi farmaci inducono ad apoptosi le cellule neoplastiche e bloccano la neoangiogenesi mediata da VEGF.

Belinostat è stato valutato in seconda linea in uno studio di fase II. In 13 pazienti arruolati è stata osservata una sola stabilizzazione di malattia e nessuna risposta (arruolamento sospeso). La sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia mediana e la sopravvivenza mediana globale sono state, rispettivamente, di 1 mese e 5 mesi. Gli autori hanno concluso che belinostat non è attivo come monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti affetti da MPM.

In uno studio di fase I, vorinostat ha dimostrato di essere attivo in pazienti affetti da MPM pretrattati. Sulla scorta di tali dati, è stato attivato uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo. Gli endpoint primari dello studio sono la sopravvivenza globale, la sicurezza e la tollerabilità di vorinostat. Lo studio è ancora in corso ed è previsto l'arruolamento di 660 pazienti per realizzare 540 eventi per l'analisi di sopravvivenza. Questo è il più grande studio mai condotto in pazienti con MPM precedentemente trattati.

Bortezomib è un inibitore del proteasoma: *in vitro* ha dimostrato di inibire l'angiogenesi e il fattore di trascrizione nucleare  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), riportato come fattore cellulare cruciale per la chemioresistenza nelle cellule di MPM. È in corso uno studio clinico di fase II, multicentrico, che valuta l'attività di questo farmaco in termini di tasso di risposta sia in prima (57 pazienti) sia in seconda linea (54 pazienti) in pazienti con MPM.

L'attività di dasatinib, un inibitore della tirosin-chinasi di SRC, è in corso di valutazione in uno studio di fase II in pazienti pretrattati. La sopravvivenza libera da progressione di malattia a 24

settimane (o 5,5 mesi) costituisce l'obiettivo principale dello studio.

Infine, in seguito ai risultati di uno studio di fase I, SS1P, un'immunotossina ricombinante anti-mesotelina somministrata per via endovenosa, è in corso di valutazione in uno studio di fase II in pazienti pretrattati affetti da MPM.

### Chemioterapia nel paziente anziano

A causa del lungo periodo di latenza tra l'esposizione all'amianto e l'insorgenza della malattia (circa 20-40 anni), il MPM è spesso diagnosticato in età avanzata. L'età mediana di insorgenza della malattia negli Stati Uniti è di 74 anni. Una tendenza simile è stata riscontrata anche nei Paesi dell'Europa occidentale. Tuttavia, la popolazione anziana è poco rappresentata negli studi clinici, in particolare per quanto riguarda i pazienti di età superiore ai 70 anni. Questo porta a incertezza circa l'applicabilità dei risultati degli studi per pazienti anziani in termini sia di efficacia sia di tossicità dei trattamenti. Nei pazienti affetti da MPM, l'età avanzata è stata generalmente considerata un fattore prognostico negativo. Oltre che per differenze biologiche legate all'età, questo fattore può anche essere stato influenzato da un atteggiamento nichilista al trattamento di questa malattia. Di conseguenza, mancano completamente studi specifici per pazienti anziani affetti da MPM, risultando difficile per i clinici prendere decisioni terapeutiche in merito. Infatti, se la combinazione di cisplatino e pemetrexed è diventata lo standard terapeutico per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da MPM, il profilo di tossicità non ematologica tipico del cisplatino risulta tuttavia discutibile nel contesto di un trattamento palliativo, specie se il paziente è anziano. Pertanto, diversi gruppi di ricerca hanno valutato l'attività della combinazione pemetrexed e carboplatino nel tentativo di ridurre

la tossicità, pur mantenendo lo stesso vantaggio di sopravvivenza della combinazione di pemetrexed e cisplatino. In particolare, nello studio di fase I nel quale sono stati arruolati 25 pazienti con MPM, la combinazione con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC5 ha dimostrato di essere attiva e ben tollerata, con un tasso di risposta del 32%. Uno studio di fase II, che ha arruolato 102 pazienti trattati con la combinazione di pemetrexed e carboplatino in prima linea, ha osservato che il tempo alla progressione della malattia (6,5 mesi) e la sopravvivenza globale (12,5 mesi) erano simili ai risultati ottenuti con il regime standard di pemetrexed e cisplatino nello studio registrativo, pur con un profilo di tossicità migliore (neutropenia e anemia di grado 3-4 rispettivamente nel 9,5% e 3,5% dei pazienti; tossicità non ematologica di grado 3-4 sostanzialmente nulla), suggerendo che la combinazione con carboplatino possa costituire una valida alternativa per questi pazienti. Tali risultati sono stati confermati, in modo indipendente, da un altro studio che ha utilizzato la stessa schedula in 76 pazienti non pretrattati. Inoltre, uno studio non randomizzato in aperto per la valutazione della sicurezza di pemetrexed, in monochemioterapia o in combinazione con i derivati del platino su più di 1700 pazienti chemo-naïve affetti da MPM trattati nell'ambito del "Programma Internazionale di accesso allargato", ha mostrato che la combinazione di pemetrexed con carboplatino o con cisplatino non presenta alcuna differenza in termini di efficacia. Nei pazienti più anziani, cioè con età ≥ 70 anni, la combinazione pemetrexed e carboplatino è risultata caratterizzata da un profilo di tossicità favorevole, nonostante le alterazioni della funzionalità renale con l'età debbano essere prese in considerazione prima della loro somministrazione. Un'analisi retrospettiva su 178 pazienti affetti da MPM, trattati con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino



AUC5 come trattamento di prima linea, ha dimostrato che i pazienti con età  $\geq 70$  anni traevano beneficio dal trattamento tanto quanto i pazienti con età  $< 70$  anni, senza costi aggiuntivi in termini di tossicità. In particolare, nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di controllo globale della malattia (60,4% vs 66,9%;  $p = 0,47$ ), di tempo libero da progressione di malattia (7,2 vs 7,5 mesi;  $p = 0,42$ ) e di sopravvivenza globale (10,7 vs 13,9 mesi;  $p = 0,12$ ). In termini di tossicità ematologica di grado 3-4, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata riguardo l'incidenza di neutropenia (25,0% vs 13,8%;  $p = 0,11$ ) e di trombocitopenia (14,6% vs 8,5%;  $p = 0,26$ ), mentre l'incidenza di anemia è risultata peggiore nei pazienti con età  $\geq 70$  anni (20,8% vs 6,9%;  $p = 0,01$ ). La tossicità non ematologica, invece, è stata lieve e simile come incidenza nei due gruppi. In conclusione, i pochi dati disponibili, ancora da confermare prospetticamente, suggeriscono che la chemioterapia con pemetrexed e carboplatino risulti efficace e sicura nei pazienti anziani affetti da MPM con un buon *performance status*. Resta mandatorio prestare la massima attenzione nei pazienti con età  $> 75$  anni per la mancanza di dati riguardo il trattamento di questo particolare sottogruppo.

## Psico-oncologia

La malattia oncologica è un evento altamente traumatico che assume il significato di minaccia alla propria esistenza, integrità, identità e ruolo e che fa inevitabilmente da spartiacque della propria vita, alterando l'equilibrio individuale e interpersonale ed evocando un clima di incertezza e indeterminazione. La persona che si ammala vive una crisi globale che investe ogni dimensione dell'essere umano: quella fisica, psicologica, socio-relazionale e, inoltre, quella spirituale ed esistenziale. È un evento dolo-

roso e sconvolgente che riguarda diversi aspetti di sé: il rapporto con il proprio corpo, il significato dato alla sofferenza, alla malattia, alla morte, così come la vita familiare, sociale, professionale. Cambiano le prospettive, il senso del tempo, delle relazioni e dei valori esistenziali. Tali vissuti appartengono non solo al paziente, ma colpiscono e condizionano il sistema familiare cui appartiene: i familiari sono infatti coinvolti nella malattia e nella cura da un punto di vista anche emozionale.

Ricevere una diagnosi di cancro ed essere informati della prognosi infausta può avere un forte impatto emotivo e rappresenta uno dei momenti più stressanti per il malato e per chi vive con lui tale esperienza, ossia familiari e curanti.

Oggi non ci si pone più il quesito “*dire o non dire*” la verità, poiché sotto un profilo etico-legale è pienamente legittimato il diritto del paziente all'informazione e alla scelta: il problema che deve essere affrontato nella relazione tra curante e paziente è oggi diventato “*come dire*” tale verità.

Negli ultimi anni il tema della comunicazione di “cattive notizie” in ambito oncologico è divenuto oggetto di numerosi studi e ricerche ed è diventato un'area specifica di formazione a cui la psico-oncologia dà un fondamentale contributo specialistico. Una notizia può essere definita “cattiva” quando altera radicalmente in senso negativo la percezione del paziente del suo futuro e l'entità del suo impatto dipende principalmente dal divario tra le sue aspettative e la reale condizione clinica. Dal punto di vista emotivo una “cattiva notizia”, per il paziente e i suoi cari, determina un perturbamento in cui irrompono le sensazioni di minaccia e di imprevisto: ansia, paura, incertezza e angoscia determinano una maggiore vulnerabilità personale minando il senso di controllo e il senso di continuità esistenziale.

In virtù di tali considerazioni si può comprendere come il comunicare una diagnosi di tumore, una

progressione di malattia o una prognosi infausta possano essere compiti complessi e impegnativi per ogni medico.

La comunicazione in ambito oncologico, per la sua peculiarità, implica quindi riflessioni, approfondimenti e formazione specifica su molteplici aspetti che appartengono sia al paziente (la sua malattia, il suo contesto socio-familiare, la sua personalità), sia al medico stesso, il quale si trova, in questo settore specifico, coinvolto in una significativa relazione foriera di forti risonanze emotive (es. le paure personali circa la sofferenza e la morte, il timore di fallimenti terapeutici, la solidarietà nella sofferenza).

La comunicazione con il paziente oncologico, sia nella dimensione informativa sia in quella relazionale, è parte integrante della cura: “la relazione medico-paziente deve esercitare implicitamente una funzione terapeutica”.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia comunicativa e la qualità della relazione tra equipe e utenza hanno effetti benefici su tutto il processo di cura e sulla qualità di vita del paziente. Fornire informazioni è un atto medico avente una vera e propria valenza terapeutica: oltre a ridurre l'ansia e l'incertezza, restituisce al paziente la libertà che la malattia gli ha sottratto, l'autonomia e la capacità di fare delle scelte, la consapevolezza della realtà che sta vivendo e l'adattamento alla nuova situazione di vita.

La psico-oncologia offre un contributo scientifico determinante poiché integrando l'oncologia alla psicologia e alla psichiatria analizza in un'ottica multidisciplinare due dimensioni centrali della malattia oncologica: da un lato, il ruolo dei fattori psicologici e comportamentali nella diagnosi precoce e nella cura dei tumori e, dall'altro, le implicazioni psicologiche e sociali di tale patologia nel paziente, nella sua famiglia e nell'equipe curante. La necessità di considerare, conoscere e valutare i

correlati psicologici del malato in base alle specifiche neoplasie e alle specifiche sedi di insorgenza diventa uno “step” imprescindibile per una buona comunicazione che consente al medico di cogliere meglio i bisogni e i problemi dei pazienti.

Se per alcune patologie oncologiche la letteratura in merito è più ricca, per altre è ancora da approfondire, come nel caso del mesotelioma pleurico, patologia a evoluzione infausta. Il decorso particolarmente invalidante e doloroso del mesotelioma e la difficoltà nella sua diagnosi precoce determinano nei pazienti, e nei suoi cari, un vero e proprio trauma con vissuto di catastrofe.

Una recente ricerca svolta su una popolazione di una località italiana colpita da una forte incidenza di casi di mesotelioma ha rilevato sintomi come umore depresso, stati ansiosi, pensieri fissi e intrusivi, disturbi del sonno e una sensazione ricorrente di essere incompresi, proprio in seguito all'esperienza di aver vissuto un evento catastrofico. I soggetti interessati presentavano inoltre alcune dimensioni psicopatologiche associate a un disturbo post-traumatico da stress, che si caratterizza per l'incapacità, in differenti gradi e a seconda della gravità, di identificare o verbalizzare gli stati affettivi.

Il gruppo dei pazienti e il gruppo dei familiari analizzati hanno riportato livelli più elevati di sconforto emotivo, insoddisfazione e sensazione di infelicità, oltre che una maggiore sensazione di scoraggiamento e paura. Si è inoltre registrato in questi due gruppi un grado più elevato di pessimismo: la sensazione di aver fallito in passato e l'idea di poter fallire in futuro. Parallelamente, nei medesimi gruppi è stata riscontrata la sensazione di non avere sufficienti risorse per fronteggiare le circostanze della vita e talvolta di esserne travolti.

La scarsa rispondenza del mesotelioma ai diversi tipi di terapie fino a oggi sperimentate e la conseguente altissima mortalità rendono quindi il me-

sotelioma pleurico una patologia particolarmente delicata a livello psicologico individuale e familiare: una maggiore comprensione del carico emotivo dei pazienti e dei loro cari costituisce quindi un presupposto fondamentale per fondare un'efficace comunicazione tra curante, paziente e famiglia, che consenta anche di attivare adeguati interventi specialistici di supporto psicologico indirizzati alla presa in carico globale della persona ammalata. La comunicazione medico-paziente non può pertanto essere considerata una semplice trasmissione d'informazione, ma lo stabilirsi di una relazione, di una storia, di un processo in cui tutti i partecipanti concorrono alla costruzione di un progetto terapeutico e dove contenuti e tempi devono rispettare ciò che il paziente è in grado di sopportare, comprendere, affrontare ed elaborare.

## Conclusioni

Il mesotelioma pleurico è una malattia la cui prognosi rimane ancora oggi infausta nonostante i miglioramenti nelle varie discipline coinvolte nell'iter diagnostico-terapeutico. È per tale ragione che la comunità scientifica è particolarmente coinvolta nel cercare di migliorare

i risultati in tutti i settori coinvolti nella gestione di tale malattia.

In campo sanitario e sociale, ricerca e innovazione occupano un ruolo fondamentale. In particolare, i programmi in questo ambito devono essere orientati a:

- verificare la misura in cui allo stato attuale, in Italia, i pazienti affetti da mesoteliomi abbiano accesso ai migliori (o meno peggiori) protocolli clinici al fine di ottenere una standardizzazione terapeutica a livello nazionale;
- approfondire i motivi per cui, nonostante la complessivamente pessima prognosi del mesotelioma, circa il 10% dei pazienti affetti sopravvive almeno 5 anni;
- approfondire il tema degli aspetti psicologici della condizione di rischio tipica degli ex-esposti ad amianto in ambiente lavorativo e dei residenti in zone ad alto inquinamento extralavorativo con amianto (percezione del rischio);
- utilizzare una vera e propria metodologia scientifica nel settore della comunicazione in tema di amianto tra “esperti” e vittime;
- potenziare la ricerca preclinica e clinica con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e, possibilmente, gli outcome della malattia.



## 11. Prospettive nella lotta alle patologie asbesto-correlate

### La dimensione del problema

L'Italia è stata, dal secondo dopoguerra fino al 1992, anno della Legge sul bando dell'amianto, uno dei maggiori produttori e utilizzatori di amianto con più di 3,5 milioni di tonnellate di amianto grezzo consumato durante tale periodo. Gli utilizzi hanno riguardato un amplissimo spettro di attività industriali, dalla cantieristica navale all'edilizia e all'industria della produzione dei manufatti in cemento-amianto.

Il rapporto fra occorrenza di malattie asbesto-correlate e consumi di amianto è solidissima e statisticamente significativa con un grado di correlazione quasi lineare a livello di dati aggregati di popolazione. L'analisi della distribuzione nel tempo e nello spazio dei consumi di amianto è quindi di grande rilevanza per l'analisi epidemiologica. La produzione complessiva di amianto nel mondo fra il 1900 e il 2000 è stata di circa 173 milioni di tonnellate e più dell'80% di tale produzione riguarda il periodo a partire dal 1960. L'incremento nei livelli di produzione mondiale è costante dal secondo dopoguerra alla metà degli anni Settanta, periodo in cui raggiunge il culmine con più di 4,5 milioni di tonnellate/anno prodotte. L'Italia è l'unico Paese dell'Unione Europea, insieme alla Grecia, nel quale sono state attive

miniere di amianto e non è quindi solo un Paese importatore, ma anche produttore. L'Italia è stata fino alla fine degli anni Ottanta il secondo maggiore produttore europeo di amianto in fibra dopo l'Unione Sovietica e il maggiore della Comunità Europea. La produzione italiana proviene in maniera quasi esclusiva (se si eccettuano quantità modeste dai giacimenti della Val Malenco) dalla miniera di crisotilo di Balangero (20 km a nord di Torino), il più importante giacimento come dimensioni e come impianti dell'Europa Occidentale. La miniera è stata attiva dagli anni Venti fino a tutto il 1989 su un'area di parecchie decine di ettari e le operazioni che si svolgevano possono essere descritte sinteticamente in questa sequenza: perforazione, escavazione, prima e seconda frantumazione, essiccazione, ciclonatura, selezione e insaccamento.

La Legge 257 del 27 marzo 1992 ha decretato la "cessazione dell'impiego dell'amianto", e in particolare il divieto di estrazione, importazione, esportazione, commercializzazione e produzione di prodotti di amianto e di prodotti contenenti amianto. La Legge non ha però vietato l'utilizzazione indiretta e pertanto sono ancora presenti sul territorio nazionale diversi milioni di tonnellate di materiali compatti contenenti amianto e molte tonnellate di amianto friabile in numerosi siti

contaminati, sia di tipo industriale che non, pubblici e privati, su tutto il territorio italiano. Se si cerca di quantificare l'entità attuale del problema è sufficiente analizzare i dati forniti dal CNR, che valutano in circa 32 milioni di tonnellate il cemento-amianto ancora da bonificare soltanto in relazione ai 2,5 miliardi di metri quadri di coperture – lastre ondulate o piane in cemento-amianto prodotte e presenti sul territorio nazionale. A fronte di questa stima, l'ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale), nel capitolo sui rifiuti speciali dell'Annuario 2011, riporta che i rifiuti contenenti amianto prodotti in Italia nell'anno 2009, nel loro complesso, ammontano a circa 379.000 tonnellate, in aumento del 18% rispetto all'anno precedente. Del totale gestito nel 2009, la quantità più rilevante, il 91,2% (pari a 345.472 tonnellate), è costituita dai rifiuti da materiali da costruzione contenenti amianto, seguiti dai materiali isolanti contenenti amianto (8,6%, pari a 32.429 tonnellate), apparecchiature fuori uso contenenti amianto in fibre libere (0,14%, pari a 563 tonnellate), imballaggi metallici contenenti amianto (0,11%, pari a 430 tonnellate), pastiglie per freni contenenti amianto (0,005%, pari a 20 tonnellate). Disaggregando i dati per macroarea geografica è possibile notare come la maggiore produzione di rifiuti contenenti amianto si registri al Nord (69,2% del totale nazionale), mentre Centro e Sud ne producono quantità simili, intorno al 15% ciascuna. Da un punto di vista regionale è la Lombardia la maggiore produttrice di rifiuti contenenti amianto (il 32% pari a circa 121.000 tonnellate), dato, come per le altre Regioni, in netto aumento rispetto all'anno precedente. Le altre Regioni che contribuiscono in modo rilevante alla produzione di rifiuti contenenti amianto sono il Veneto, il Piemonte e l'Emilia Romagna, nonostante quest'ultima mostri una diminuzione, rispetto al 2008,

del 20,3%. Similmente, anche Valle d'Aosta e Trentino Alto Adige presentano un dato in leggera riduzione, mentre Campania e Toscana registrano un aumento superiore del 50% rispetto al 2008. In sintesi, dati per assodati i quantitativi stimati dal CNR dell'amianto ancora presente a oggi sul territorio nazionale (32 milioni di tonnellate) e quelli dell'ISPRA sul quantitativo annuale rimosso (380.000 tonnellate), a questo ritmo di rimozione annuale il processo di dismissione è stimabile possa durare per altri 85 anni circa.

Ovviamente se, a distanza di oltre 20 anni dalla promulgazione della Legge 257/1992, il problema amianto è tutt'altro che risolto nel nostro Paese, diviene indispensabile analizzarne le motivazioni, soprattutto se si considera che la Legge, di per sé, sembra più che valida, tanto che la Direttiva comunitaria 2009/148/CE (sulla protezione dei lavoratori contro i rischi connessi con un'esposizione all'amianto durante il lavoro), entrata in vigore il 5 gennaio 2010, sembra avere recepito, in diversi passaggi, la normativa italiana di settore e del D.Lgs. 81/2008.

Il motivo per il quale nei 20 anni dalla Legge di messa al bando è stato bonificato circa 1/5 dell'amianto presente nel 1992 risiede nel fatto che la Legge ha vietato l'impiego, ma non l'uso, dei materiali contenenti amianto. La Legge 257 non pone una scadenza temporale sull'utilizzazione, lasciando libertà ai singoli proprietari di scegliere se rimuovere o meno i materiali in uso. La Legge e i Decreti attuativi prescrivono comunque che detti materiali devono essere tenuti in buono stato di manutenzione fino a che si trovano in opera. Imposizioni di rimozione di materiali compatti contenenti amianto sono possibili soltanto con motivate Ordinanze dei Sindaci competenti per territorio. Le bonifiche hanno un costo e il proprietario, privato o pubblico che sia, procede in tal senso soltanto quando la sostituzione non è



più procrastinabile per motivi di vetust . Le uniche due Regioni che hanno inserito nei loro piani l'obiettivo temporale della rimozione totale dei materiali contenenti amianto sono la Lombardia nel 2016 e la Sardegna nel 2023.

### Eliminazione dei siti di amianto

L'eliminazione e il relativo smaltimento delle sorgenti di amianto, presenti nei siti inquinati distribuiti nel Paese, che abbiano la potenzialit  di determinare esposizioni significative in termini di salute costituirebbero, teoricamente, l'azione pi  incisiva al fine di eliminare le patologie asbesto-correlate.

Le azioni da attivare al fine di ridurre/eliminare l'amianto possono essere indirizzate su vari obiettivi che verranno singolarmente analizzati.

### Identificazione dei siti

L'esame della distribuzione geografica dei casi di mesotelioma in Italia attraverso due sistemi di osservazione indipendenti, la mortalit  (di fonte Istat) e l'incidenza, monitorata quest'ultima dal Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), consente di individuare una serie di ambiti territoriali nei quali il carico di malattia   particolarmente concentrato, indicando una pregressa esposizione ad amianto di particolare intensit  e durata.

Le aree in esame corrispondono ai cluster localizzati in base all'analisi della mortalit  e nei quali si collocano i Comuni con i pi  elevati valori dei tassi di incidenza, in particolare Casale Monferrato, Broni, Genova, La Spezia, Grugliasco-Collegno, Monfalcone, Trieste, Castellamare di Stabia, Taranto, Biancavilla e Augusta.

Alcune di queste aree (Casale Monferrato, Broni, Trieste, Taranto, Biancavilla e Augusta) sono gi  state riconosciute Siti di Interesse Nazionale (SIN)

per le bonifiche e in esse sono gi  in corso importanti interventi di risanamento ambientale. D'altro canto, l'individuazione dei siti a rischio non pu  essere delegata soltanto al dato epidemiologico, in quanto l'amianto che sta causando oggi ricadute negative sulla salute di chi   stato esposto non necessariamente   ancora presente in quel sito. Possono configurarsi due tipi di situazioni:

- aziende che hanno utilizzato amianto in periodi temporali ben definiti, per esempio la cantieristica navale di costruzione o le aziende di produzione del materiale rotabile coibentato stanno producendo cluster di mesoteliomi nei Comuni dove erano ubicati. In questo caso all'interruzione dell'utilizzo si   interrotta anche l'esposizione e di conseguenza quelle sedi di lavoro non possono essere annoverate oggi tra i siti a rischio attuale;
- aziende che hanno utilizzato amianto sempre in periodi definiti e in alcuni casi fino alla messa al bando, ma che con la loro attivit  hanno inquinato le aree circostanti. Si tratta principalmente dei luoghi di produzione del cemento amianto, dove ancora oggi si possono trovare tracce importanti di inquinamento e quindi da annoverare tra i siti a rischio attuale.

Discorso a parte merita Biancavilla sulle pendici dell'Etna, dove la fluoro-edenite, una fibra asbestiforme naturalmente presente nel territorio circostante, ha la stessa azione mesoteliomatogena dell'amianto, nell'uomo e nell'animale da laboratorio, e si sospetta inoltre una sua azione fibrogena. Dal punto di vista normativo, non essendo classificabile come amianto da un punto di vista mineralogico, per i soggetti esposti a questa fibra non sono previste tutele.

Per le restanti aree caratterizzate da incrementi dei tassi di incidenza e mortalit  e da una significativa tendenza a dare luogo ad aggregazioni territoriali di Comuni a rischio,   opportuno proce-

dere con l'individuazione di priorità fondate sui risultati dell'attività di mappatura che si auspica venga completata in tempi brevi. Questo percorso richiede l'attivazione di tavoli di lavoro con la partecipazione delle istituzioni centrali e periferiche competenti in materia di protezione dell'ambiente e tutela della salute.

In questo contesto, diventa indispensabile intervenire con urgenza nei 373 siti con Classe di Priorità del Rischio 1 finora mappati, che risultano ad alto rischio sia per la salute negli ambienti di vita e di lavoro sia per l'ambiente. A tal fine è fondamentale il reperimento urgente delle necessarie risorse finanziarie atte a consentire nel breve termine l'attuazione degli interventi di messa in sicurezza e di bonifica. Ma sarebbe anche auspicabile una compartecipazione finanziaria di più Ministeri (Salute, Ambiente, Lavoro ecc.) per il reperimento di tali risorse, stimate in decine di milioni di euro.

Si ritiene inoltre di prioritario interesse completare la mappatura con i dati relativi alle Regioni mancanti e continuare ad aggiornare/integrare i dati già disponibili, al fine di una pianificazione nel tempo delle risorse e delle tempistiche necessarie alla messa in sicurezza del territorio nazionale da detto agente cancerogeno. Si stima altresì che, completando detta mappatura e le procedure di valutazione del rischio in essa previste, il numero di tali siti a maggiore rischio potrà aumentare da 373 a oltre 500 unità. Comunque, qualora il DM 101/2003 relativo alla citata mappatura vedesse assegnati finanziamenti annuali di circa 10 milioni di euro per 10 anni, si ritiene che tutte le situazioni a maggiore rischio potrebbero essere rimosse.

Parallelamente si ritiene opportuno che la raccolta dati mediante autonotifica, metodo finora più utilizzato dalle Regioni, che non ha ancora fornito una fotografia dettagliata del problema e sicuramente non proporzionata all'impegno economico

che ha richiesto, debba essere ripensata studiando forme che possano incentivare il cittadino alla comunicazione dei materiali contenenti amianto in proprio possesso.

### **Bonifica e smaltimento**

Un' incisiva azione di bonifica e smaltimento non può prescindere da un'approfondita ricognizione delle discariche e dei siti di stoccaggio, attivi sul territorio nazionale, al fine precipuo di determinare la volumetria disponibile di impianti di discarica. È già noto, comunque, come la volumetria disponibile sia drammaticamente carente e ciò è il maggiore motivo del notevole incremento dei costi e dell' "esportazione" dei Rifiuti Contenenti Amianto (RCA) all'estero, principalmente in Germania. Si dovrebbe inoltre considerare come proprio la Germania stia progressivamente diminuendo le quantità di RCA accettati, con gli effetti di indurre un'ulteriore spirale negativa di incremento dei costi da sostenere, sino al limite del possibile blocco dell'esportazione dall'Italia verso questo Paese, con intuibili conseguenze.

Inoltre, l'elevato costo degli interventi di bonifica, con produzione di rifiuti contenenti fibre di amianto, al quale concorre anche – a volte in modo significativo – l'onere del trasporto, è spesso causa dei diffusi fenomeni di abbandono incontrollato dei medesimi rifiuti, da parte anche del singolo privato cittadino, e del rischio di smaltimento "illegale" dei rifiuti contenenti amianto in "discariche abusive e non controllate", gestite da organizzazioni o Enti non istituzionali.

Al fine di contenere i costi di smaltimento sarebbe auspicabile agire sulla riduzione dei percorsi del rifiuto. A tale proposito, qualora fosse stabilito di ridurre la quota di rifiuto esportato all'estero, sarebbe opportuno farlo viaggiare entro i confini regionali. Andrebbero inoltre individuati e realiz-

zati nuovi siti di smaltimento sul territorio nazionale anche mediante l'impiego di cave dismesse e miniere esaurite, oltre tutto incentivando la riqualificazione di dette aree.

In tal senso andrebbe valutata la possibilità di un'azione di concerto Stato-Regioni tendente a privilegiare lo smaltimento dei rifiuti all'interno del territorio regionale che li produce. Gli incentivi previsti dal Decreto Ministeriale sul Conto Energia per l'installazione di pannelli fotovoltaici si sono dimostrati efficaci nel processo di accelerazione delle bonifiche negli anni 2009, 2010 e 2011. In Toscana, per esempio, dove erano previsti incentivi aggiuntivi per la sostituzione delle coperture, non necessariamente in cemento-amianto, le bonifiche nel 2011 sono quasi raddoppiate rispetto agli anni precedenti.

Un ulteriore determinante incentivo alle bonifiche da amianto potrebbe derivare dalla defiscalizzazione al 55% per gli interventi di rimozione dell'amianto, così come la definizione di un prezzario calmierato delle bonifiche da amianto. Tale "Tariffario Ufficiale" delle opere di "bonifica" da amianto, attualmente mancante e fonte di fenomeni distorsivi del mercato, nazionale ed europeo, dovrebbe essere considerato un termine di riferimento, vista la variegata condizione delle installazioni che contengono fibre di amianto. Per questo motivo il tariffario dovrebbe essere concepito in modo da tenere separati gli oneri di effettiva bonifica da quelli connessi alle opere provvisorie necessarie e alle condizioni di esercizio del cantiere.

Va anche ricordato come l'Italia detenga oltre 100 brevetti d'inertizzazione dell'amianto, ma nessun impianto attivo a scala industriale. Certamente in riferimento ai "Trattamenti che modificano completamente la struttura cristallo-chimica dell'amianto e che quindi ne annullano la pericolosità", andrebbero emanati Decreti applicativi o Circolari tecniche relative al DM 29 luglio 2004,

n. 248, al fine di incentivare la realizzazione dei suddetti impianti a scala industriale. Sussistono comunque dei limiti nel processo di inertizzazione e i pareri degli esperti su questa modalità di smaltimento non sono unanimi.

Altro aspetto non secondario su cui indirizzare la ricerca, considerata la limitata volumetria dei siti di smaltimento, è quello della riduzione dei volumi dei materiali da collocare in discarica; classici esempi sono rappresentati dai cassoni per l'acqua e dai tubi e condotte, che hanno un peso limitato rispetto al volume che occupano.

Risulta altresì estremamente importante il recepimento delle Linee guida per la bonifica dei siti contaminati da amianto in una specifica norma che ne estenda l'applicazione dai SIN a scala nazionale. Ciò al fine sia di tutelare la salute dei lavoratori addetti alle bonifiche e quella degli ambienti di vita circostanti, sia di stabilire criteri omogenei a scala nazionale per la realizzazione degli stessi. Si ricorda in proposito che il Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (CIPE) ha già recepito dette Linee guida per la TAV Torino-Lione, che pertanto risultano già avere una rilevanza nazionale.

Si auspicherebbero, infine, la programmazione, il finanziamento e la realizzazione di studi d'inquinamento *outdoor* nell'intorno delle discariche, attualmente in uso o dismesse, per lo smaltimento di rifiuti contenenti amianto e dei relativi siti a rischio, in modo da poter valutare l'impatto sanitario per la popolazione residente (Valutazione di Impatto sulla Salute) a seguito dell'attivazione o dell'esercizio di una discarica. A oggi esiste insufficiente letteratura epidemiologica al riguardo, in particolare in Italia, tanto da dover ricorrere a scenari previsionali ipotetici e a modelli matematici di dispersione per valutare gli effetti e l'impatto sulla salute pubblica. Tutto ciò rende naturalmente difficile gestire una corretta e documentata infor-

mazione/formazione sul rischio nei confronti delle popolazioni residenti. Inoltre, comporta scelte difficoltose, anche in un'ottica di riutilizzo di miniere esaurite o cave dismesse, per i decisori e gli amministratori delle aree interessate, e rende complicate e purtroppo spesso soggettive e difficilmente pianificabili (e quindi inefficaci) le strategie di prevenzione per la salute della popolazione da attuarsi ai diversi livelli necessari.

### Leggi e Normative

Lo sviluppo del processo normativo a livello sia orizzontale (tra fonti dello stesso rango) sia verticale (tra fonti di rango diverso) è avvenuto in maniera disarmonica. In maniera altrettanto disordinata si è sviluppato il sistema istituzionale, senza una precisa ripartizione di competenze sia tra gli Enti dell'amministrazione centrale (Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e Ministero dello Sviluppo Economico Settore Industria), sia nei rapporti tra questi e gli Enti dell'amministrazione locale (Regioni, Province, Comuni ed Enti ausiliari) e nazionale (es. l'INAIL, che dal maggio 2010 ha assunto le competenze di ricerca dell'ex Ispesl).

La complessità della normativa che si è stratificata nel tempo senza rispondere a un preciso principio ordinatore, ponendo non pochi problemi in sede di applicazione e interpretazione delle norme vigenti, richiama l'opportunità di un'opera di razionalizzazione e semplificazione del sistema, che di norma è realizzato attraverso la redazione di un Testo Unico, ipotesi che nello specifico ambito merita di essere approfondita e verificata nella sua fattibilità e utilità e che, se praticata, potrebbe andare a comporre una raccolta organica di normative in materia.

Al fine di porre rimedio a questo stato di cose le soluzioni sono molteplici e con diverso grado di efficacia. A scopo esemplificativo si analizzano

due linee metodiche che il legislatore potrebbe seguire per dare attuazione all'imperativo della semplificazione.

Si tratta di due linee estreme: la prima, che consente di mantenere in vita gran parte del sistema vigente, può essere definita "soft"; la seconda, quella radicale del riordino complessivo della materia, può essere definita "hard".

Quanto alla prima metodica (soft), per uscire da questa situazione il Gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento (istituito con DM 8 aprile 2008) nel "documento conclusivo" del 20 ottobre 2011 prodotto quale sintesi del lavoro compiuto nel triennio di attività, ha ravvisato la necessità di "Realizzare una ricognizione completa delle normative vigenti in materia di amianto in tutti i campi (sanitario, ambientale, produttivo ecc.) e armonizzarle in una raccolta organica che ne faciliti l'individuazione, la lettura e l'applicabilità, in particolare per l'aspetto prevenzionistico, e permetta un più agile aggiornamento". Tuttavia, questa soluzione, per quanto tra quelle possibili e auspicabili, proprio per le ragioni indicate nel "documento conclusivo" del citato Gruppo di studio, non tiene conto che la complessità della normativa in materia, ha poche possibilità di essere portata a livelli di razionalità con una semplice attività di raccolta delle disposizioni in un unico testo normativo, ancorché coordinato.

La seconda metodica (hard) è, con molta probabilità, la soluzione più efficace per dare ordine alla materia; lo strumento da utilizzare sarebbe l'azzeramento di tutte le norme che non trovano una loro collocazione ordinamentale all'interno di un settore omogeneo, a partire dalla stessa Legge 257/1992, ancora valida nei principi, ma da revisionare in diversi punti.

Di questa soluzione, che è quella auspicata, si possono declinare, sul piano operativo, le linee fondamentali:

- emanare una Legge-quadro che si limiti a stabilire il sistema assiale, fissando i principi (obiettivi e finalità) o le norme generali regolatrici della materia e definendo i settori all'interno dei quali le disposizioni specifiche devono essere declinate (sistema dei rinvii e criteri di collegamento che consentano di reperire agevolmente le norme sull'amianto nei diversi contesti);
- istituire sezioni apposite nei Testi Unici già esistenti, in particolare: inglobare nel D.Lgs. 81/2008 tutte le norme che concernono la sicurezza sul lavoro e la tutela della salute delle categorie professionali (rischio professionale); inglobare nel Codice dell'ambiente, all'interno di una sezione specifica che dia pari dignità agli aspetti ambientali e sanitari (tutela dell'individuo potenzialmente esposto, non solamente lavoratore), tutte le disposizioni che concernono la salvaguardia degli ambienti di vita;
- completare, per il resto, il quadro normativo con norme snelle, minime e senza sovraccarichi, utilizzando un linguaggio semplice e privo di tecnicismi superflui; in più procedere all'emanazione delle nuove norme solo dopo un'accurata analisi dell'impatto regolativo (AIR);
- disporre le misure per regolare la produzione normativa successiva, soprattutto quella applicativa di natura regolamentare, in modo da assicurare coerenza logico-sistematica a tutte le disposizioni ed eliminare incongruenze e antinomie; valutare periodicamente l'impatto regolativo (VIR);
- verificare la possibilità di intervenire con fonti di produzione normativa atipiche per delegificare la materia (tra le molte: regolare i rapporti con le Regioni con Accordi-quadro; de-

finire disciplinari tecnici, *best practices*, modelli organizzativi ecc.).

L'esigenza di coordinamento tra le fonti e di semplificazione della normativa pone a cascata una simmetrica esigenza di razionalizzazione e omogeneizzazione in altri due campi: quello procedimentale e quello istituzionale.

## Identificazione degli esposti

### Registri ex-esposti

Questa definizione riguarda coloro che hanno cessato l'esposizione lavorativa al momento della messa al bando dell'amianto con la Legge 257/1992. L'identificazione nominativa dei lavoratori che appartengono a questa categoria può essere operata mediante varie fonti non esistendone un'omnicomprensiva per tutte le situazioni. L'INAIL possiede la lista dei soggetti per i quali veniva pagato il sovrappremio asbestosi (ex DPR 1124/165). INAIL e INPS possiedono la lista di coloro ai quali sono stati erogati i benefici previdenziali amianto ex art. 13 Legge 257/1992. Oltre a ciò esiste la possibilità di creare liste di ex-esposti su diretta richiesta degli interessati. Un esempio in tal senso è costituito dal sistema messo in atto nella Regione Friuli.

Venti anni dopo il bando dell'amianto, registri nominativi di ex-esposti ad amianto possono servire in primo luogo per:

- fornire agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale uno strumento utile per riconoscere casi di malattia attribuibili all'esposizione ad amianto e avviare la pertinente segnalazione all'Autorità Giudiziaria e all'Istituto assicuratore;
- valutare il carico assistenziale creato dalle esposizioni ad amianto nel nostro Paese;
- identificare nominativamente persone asintomatiche a test diagnostici per tumori polmonari

**Tabella 11.1** Identificazione ex-esposti e azioni per popolazione con patologia asbesto-correlata

- Creazione di liste di ex-esposti ricavandole da banche dati esistenti (INAIL, INPS)
- Creazione di una rete di laboratori analisi fibre in liquidi e tessuti biologici
- Iscrizione nel registro ex-esposti su richiesta individuale
- Definizione di almeno 3 categorie di rischio per esposti (alto, intermedio, basso)
- Monitoraggio dell'incidenza delle patologie asbesto-correlate
- Attivazione di procedure di prevenzione primaria
- Disassuefazione al fumo e miglioramento dello stile di vita degli esposti
- Monitoraggio di eventuali campagne di screening, laddove indicate
- Coinvolgimento e formazione dei medici di medicina generale nella gestione degli esposti
- Supporto psicologico per gli ex-esposti, loro familiari e pazienti con patologie correlate
- Sviluppo di progetti di ricerca clinica e di base supportati da organi istituzionali
- Identificazione di Centri di eccellenza per il trattamento e la gestione delle patologie correlate
- Revisione dei criteri per la definizione del fondo per le vittime

e pleurici, se e quando saranno dimostrate tanto l'efficacia di protocolli di screening oncologico per modificare in positivo la storia naturale di questi tipi di tumori quanto l'applicabilità dei protocolli stessi a ex-esposti ad amianto.

Esistono poi delle stime del numero di esposti prima del bando; nell'ambito del progetto Carex si dimensiona in 680.000 soggetti il numero di esposti ad amianto per l'Italia nell'ultimo periodo di utilizzo del materiale. Un analogo esercizio di stima ha valutato per la Regione Toscana, sulla base di una matrice comparto, mansione ed esposizione, in circa 30.000 i lavoratori esposti dal dopoguerra fino al bando dell'amianto con esclusione del settore edile.

Sarebbe poi opportuno giungere a un protocollo condiviso per la valutazione retrospettiva dell'esposizione in termini quantitativi, al fine di suddividere gli ex-esposti in almeno tre classi (alta, media, bassa), basandosi su comparti produttivi di appartenenza, datazione e durata dell'esposizione e/o del periodo di lavoro, area geografica e stili di vita (e in particolare abitudini al fumo). Tale sud-

divisione potrebbe rivelarsi utile per meglio programmare protocolli differenziati di sorveglianza sanitaria e in occasione di studi epidemiologici. Nella *Tabella 11.1* sono riportate l'identificazione degli ex-esposti e le azioni per popolazione con patologia asbesto-correlata.

### Liste di esposti attuali

La normativa di recente emanazione include tutti i lavoratori impegnati nelle opere di bonifica in una lista di potenzialmente esposti ad amianto. Questa lista nominativa è ricavabile dai dati inviati annualmente alle Regioni dalle aziende di bonifica in rispetto dell'art. 9 Legge 257/1992. La completa attuazione della norma in tutti i contesti regionali potrà consentire l'analisi aggregata dei dati relativi agli attuali esposti. È attivo, inoltre, il sistema di sorveglianza epidemiologica degli esposti tramite un registro previsto dal D.Lgs. 81/2008 che il datore di lavoro è tenuto a istituire, compilare e trasmettere ad ASL e INAIL e conservare per almeno 40 anni. Il lavoratore che si trova nelle condizioni



di esposizione a un livello superiore a 1/10 del valore limite deve essere incluso nel registro.

### **Previsioni nei prossimi anni per le patologie asbesto-correlate**

Da un punto di vista di sanità pubblica vi è interesse a prevedere l'evoluzione dell'incidenza di mesotelioma al fine di instaurare adeguate misure di contenimento dell'esposizione ad amianto o di vero e proprio bando. Negli Stati Uniti e in Svezia, dove i consumi di amianto sono diminuiti più precocemente, si assiste già a una diminuzione dei tassi di mortalità e di incidenza. In Paesi come Olanda o Gran Bretagna, invece, la frequenza del mesotelioma è ancora in crescita, pur con un possibile rallentamento. Laddove i consumi sono cresciuti, come nei Paesi in via di sviluppo, le limitate statistiche disponibili suggeriscono che l'epidemia sia attualmente al suo esordio.

Dalle prime proiezioni pubblicate per l'Italia riguardanti la mortalità per tumori maligni della pleura fra gli uomini, è stato previsto un picco di circa 1000 decessi l'anno tra il 2010 e il 2020, seguito da un declino relativamente rapido. Un gruppo di lavoro del ReNaM ha confrontato i risultati di due diversi modelli di previsione della futura mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli uomini, prevedendo un picco di circa 800 decessi l'anno dal 2015 al 2019, seguito da un declino relativamente rapido. Il secondo modello, del tutto differente, era basato sul consumo di asbesto pro-capite, definito dal bilancio tra produzione, importazione ed esportazione annuali, prevedendo un picco di poco più di 800 decessi l'anno dal 2012 al 2025, seguito da un rapido declino. Dati di incidenza forniti dalla rete europea dei registri tumori sono stati utilizzati per calcolare la variazione annuale media dei tassi di incidenza per Paese negli uomini. La variazione

annuale media nel periodo 1988-1997 nelle aree servite dal pool dei registri tumori italiani è risultata del 3,2% l'anno, mentre nelle altre popolazioni europee era compresa tra 0,2% e 6,5%. La variazione annuale media era inversamente proporzionale all'anno di adozione di misure di bando all'uso dell'amianto nei diversi Paesi.

Nella lettura di questi risultati occorre comunque ricordare due importanti limiti: le stime sono medie nazionali e non considerano specificamente gruppi di popolazione in aree caratterizzate da particolari condizioni di esposizione; inoltre, le stime per l'Italia sono limitate ai dati di mortalità negli uomini e ai casi a localizzazione pleurica. Le stime convergono verso un picco di occorrenza che è stato raggiunto, o sta per esserlo, e un declino marcato a partire dal 2015-2020.

### **Gestione delle patologie asbesto-correlate**

#### **Prevenzione primaria e secondaria**

La prevenzione primaria e secondaria del mesotelioma e delle patologie asbesto-correlate è un problema di notevole rilevanza attuale in Italia e in diversi Paesi dell'Europa e del mondo. A causa del grande utilizzo passato di amianto, della lunga latenza delle malattie asbesto-correlate e della presenza del materiale ancora in grandi quantità nei luoghi in cui non si è provveduto alla bonifica e allo smaltimento, anche in ambienti di vita e di lavoro, il tema della sorveglianza e della prevenzione dei rischi derivanti dall'esposizione ad amianto a livello ambientale e lavorativo è un problema molto importante e di estrema attualità. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, il legislatore ha provveduto all'emanazione di normative atte a limitare l'inquinamento da amianto e l'esposizione a esso nell'ambiente di vita; l'applicazione di tali normative ha garantito una ri-

**Tabella 11.2** Proposte operative per la lotta all'amianto in Italia

- Semplificare le Leggi e le Normative sull'amianto
- Proseguire l'attività di vigilanza nei cantieri di bonifica e sull'ambiente
- Favorire la comunicazione telematica tra bonificatori – ASL e ARPA (Piani di lavoro e Art. 9)
- Istituire il fascicolo di fabbricato per la presenza di amianto negli edifici nelle operazioni di compravendita
- Verificare le priorità per la bonifica dei 373 siti a rischio 1 ex DM 101/2003
- Controllare la qualità delle analisi dei laboratori
- Introdurre il Divieto Utilizzazione indiretta, definendo date differenziate per tipologia di materiale
- Incentivare l'eliminazione delle coperture (es. fotovoltaico in Toscana)
- Standardizzare a livello nazionale l'organizzazione della microraccolta nei singoli Comuni
- Completare la mappatura per la stima delle volumetrie necessarie per lo smaltimento
- Attivare lo smaltimento dei rifiuti nel territorio della Regione che li origina
- Identificare cave dismesse e miniere esaurite da riqualificare a discarica
- Defiscalizzare al 55% le procedure di bonifica e smaltimento
- Definire il Tariffario ufficiale per procedure di bonifica e smaltimento
- Incentivare la ricerca su procedure di inertizzazione
- Favorire la ricerca su metodi di riduzione dei volumi dei rifiuti da collocare in discarica
- Attuare la revisione dei disciplinari tecnici per la bonifica e lo smaltimento dei rifiuti

duzione dell'esposizione e con diversi periodi di latenza comporterà una riduzione degli effetti indotti dal materiale sulla salute. Tuttavia, un problema rilevante in termini di rischio per la salute risiede ancora nella diffusa presenza di materiali contenenti amianto; secondo i dati forniti dal CNR, a oggi rimangono 32 milioni di tonnellate di cemento-amianto da bonificare.

La prevenzione primaria si può avvalere, oltre che di interventi sull'ambiente, anche di interventi a livello individuale, quali l'informazione/formazione dei lavoratori esposti, ma anche della popolazione generale; quest'ultimo intervento preventivo non è tuttavia esente da criticità per la sua complessità e perché occorre trovare un equilibrio tra il fornire nozioni precise e di utile impiego nella vita quotidiana e il creare situazioni di allarme che possano condizionare negativamente la qualità di vita del soggetto destinatario di tali informazioni.

Recentemente si è sviluppata un'intensa attività di ricerca riguardante una prevenzione primaria rivolta a interventi di chemioprevenzione, tuttavia sono necessari ulteriori studi in merito che ne valutino l'eventuale validità e applicabilità.

Va comunque ricordato che a causa dell'aumentato rischio di sviluppare tumori polmonari nei fumatori esposti ad amianto, un'importante campagna di disassuefazione al fumo andrebbe fortemente supportata, possibilmente con un coinvolgimento attivo dei medici di medicina generale. Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, le due più importanti patologie asbesto-correlate sono il mesotelioma e il tumore al polmone. Tuttavia, a oggi non vi è nessun test, che da solo o in combinazione con altri, possa essere utilizzato per campagne di prevenzione secondaria che possano essere avviate a livello di popolazione, e solo ulteriori ricerche sono indicate in questo settore.

Negli esposti ad amianto e fumatori, una campagna di screening con TC spirale annuale potrebbe assumere una certa rilevanza, anche se forse una conferma dei dati sarebbe auspicabile prima dell'utilizzo su scala generale.

Nella *Tabella 11.2* sono riportate le proposte operative per la lotta all'amianto in Italia.

### Malattie oncologiche asbesto-correlate

Negli ultimi anni si è assistito a un miglioramento del trattamento e della prognosi del mesotelioma. Buona parte di questi risultati è ascrivibile all'introduzione di nuovi farmaci chemioterapici, costituendo al momento la terapia medica il punto di riferimento nel trattamento di tale patologia. La scelta della procedura chirurgica più idonea è invece materia complessa, che poggia su algoritmi decisionali lontani dall'essere standardizzati. Le evidenze pubblicate in letteratura riguardanti la possibile superiorità di uno dei due principali tipi di interventi con intento radicale (EPP e pleurectomia/decorticazione, sia essa estesa o meno) forniscono dati contrastanti.

In particolare, il quesito fondamentale sul ruolo della chirurgia, della radioterapia e della loro combinazione nel trattamento locoregionale del mesotelioma pleurico rimane del tutto irrisolto. La relativa rarità della malattia e la mancanza di coordinamento tra le poche realtà che a livello nazionale sono in grado di offrire un elevato livello di competenza in tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici hanno finora reso difficile perseguire e raggiungere qualsiasi obiettivo di ricerca clinica e sperimentale.

Al momento, si avverte l'urgenza di un sistema di staging specifico e accurato, della definizione di parametri diagnostici che permettano un migliore inquadramento preoperatorio dei pazienti e dell'individuazione di fattori prognostici determi-

nanti che possano contribuire alla scelta dell'iter più appropriato.

In assenza di tali elementi, è opportuno che il trattamento chirurgico del paziente affetto da MPM venga stabilito da equipe specialistiche multidisciplinari che abbiano esperienza specifica nel campo, che l'atto operatorio venga condotto da un chirurgo esperto in un Centro di riferimento e che l'assistenza postoperatoria sia altamente specializzata.

Tuttavia, vanno definite delle priorità di ricerca e un'adeguata organizzazione, che consentano in futuro di soddisfare almeno alcune delle fondamentali e legittime esigenze di protezione della salute negli esposti ad amianto e di trattamento ottimale nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

### Malattie non oncologiche asbesto-correlate

Accanto al mesotelioma e al carcinoma polmonare, sono stati individuati alcuni caratteristici quadri morbosi, conseguenti all'esposizione all'asbesto, ma di natura non neoplastica. Essi comprendono: asbestosi, pleurite essudativa acuta e cronica, placche pleuriche e ispessimento pleurico diffuso e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Poiché la dimensione epidemiologica di tali patologie, che possono rimanere a lungo silenti, è spesso sottostimata, è necessario che i criteri diagnostici siano ulteriormente affinati e standardizzati.

Benché la TC a basse dosi abbia già dimostrato un'indubbia utilità rispetto alle indagini radiologiche convenzionali, per la diagnosi delle patologie pleuriche e polmonari sia neoplastiche sia non tumorali il suo ruolo nei programmi di sorveglianza dei soggetti esposti singolarmente all'asbesto o con esposizioni multiple (come per esempio al fumo di sigaretta e all'asbesto) dovrà essere meglio definito per migliorare la prognosi dei pazienti e ottimizzare il rapporto costi/benefici per la collettività.

Un'altra esigenza acutamente avvertita nei programmi di sorveglianza sanitaria degli ex-esposti è quella di evitare disparità e incongruenze nei programmi elaborati dalle singole Regioni, favorendo l'adozione di sistemi di sorveglianza omogenei e possibilmente univoci.

È importante infine sottolineare la necessità di sviluppare protocolli terapeutici di accertata efficacia, basati sulla migliore combinazione dei farmaci da tempo disponibili quali corticosteroidi, immunosoppressori e broncodilatatori, ma anche sull'introduzione di nuove molecole e nuovi bersagli, tra i quali, in particolare, i modulatori della flogosi e della risposta immunitaria. Tali innovazioni terapeutiche potranno verosimilmente essere tanto più rapide e affidabili quanto prima sarà possibile mettere a punto idonei modelli sperimentali di asbestosi.

### **Ruolo del medico di medicina generale**

L'attività dei medici di medicina generale (MMG) prevede, a livello regionale e con ovvie ricadute a livello di ASL, la definizione di specifici obiettivi, tra i quali dovrebbero essere introdotte la formazione in merito al rischio e alle patologie asbesto-correlate e la gestione di specifiche iniziative di informazione alla popolazione.

Per quanto riguarda la formazione, andrebbero implementati programmi e procedure che permettano al MMG di:

- lavorare in rete con quegli operatori di 2° livello che hanno competenze specifiche in medicina del lavoro al fine di definire con appropriatezza, nel caso di sospetta esposizione, il rischio di sviluppare quelle patologie la cui dipendenza dall'amianto è oggi riconosciuta;
- acquisire le più recenti conoscenze in merito all'appropriatezza e ai limiti delle metodiche di diagnosi precoce, alle prospettive terapeuti-

che delle patologie neoplastiche, con particolare riguardo al mesotelioma, agli aspetti medico-legali di denuncia obbligatoria e del relativo indennizzo.

Tale percorso formativo, oltre a essere coerente con le esigenze dell'"emergenza amianto", potrebbe contenere elementi di metodo, utili a implementare in modo efficace la cultura del professionista sul rischio lavorativo e ambientale.

In considerazione degli elevati livelli di informatizzazione dei MMG, forse unici in tutto il Servizio Sanitario Nazionale, tale formazione potrebbe essere fruita anche in modalità FAD (Formazione a Distanza), magari per il tramite della piattaforma FadInMed, realizzata in collaborazione tra Ministero della Salute, FNOMCeO e IPASVI. Tale piattaforma ha dimostrato di poter coinvolgere, a fronte di costi modesti, un numero elevato di professionisti, come è avvenuto, per esempio, per i corsi sul rischio clinico.

Le Regioni dovrebbero introdurre analoghi contenuti formativi nella programmazione dei corsi di formazione specifica in Medicina Generale.

Dal punto di vista assistenziale, inoltre, andrebbe prevista in tutte le realtà regionali una rete di domiciliarità e di supporto alla cronicità che consenta al MMG di gestire le patologie neoplastiche e non neoplastiche da amianto, anche in fase avanzata, in una strategia di deospedalizzazione, garantendo un reale supporto di vicinanza e di integrazione con l'ambiente di vita e familiare.

Infine, non va trascurato il ruolo che il MMG potrebbe avere nello stimolare stili di vita adeguati, con particolare riguardo alla disassuefazione al fumo.

### **Ricerca clinica**

Il mesotelioma pleurico è una malattia la cui prognosi rimane ancora oggi infausta nonostante i miglioramenti ottenuti negli ultimi anni e rap-

presenta un campo di crescente interesse per la comunità scientifica.

I ricercatori italiani hanno attivamente contribuito allo sviluppo di nuove molecole, così come alla definizione di parametri prognostici e predittivi di risposta ai trattamenti medici.

Restano comunque da implementare protocolli di ricerca preclinica che possano fornire un adeguato background allo sviluppo di nuove modalità diagnostiche e terapeutiche.

Il campo di maggiore interesse scientifico rimane certamente quello della definizione dell'approccio chirurgico ottimale, più o meno demolitivo, ma soprattutto dell'integrazione della chirurgia con le altre specialità, quali radioterapia e terapia medica, in una gestione multimodale del paziente con malattia in fase locoregionale.

In tal senso sarebbe fortemente auspicabile un impegno comune collaborativo dei Centri di ec-

cellenza con maggiore esperienza e casistica sul mesotelioma, per "costruire" protocolli innovativi con quesiti scientificamente interessanti, ma soprattutto con un rapido ritorno nella pratica clinica comune.

Inoltre, lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche, la disponibilità di apparecchiature radioterapiche sempre più sofisticate e l'immissione in commercio di sempre più farmaci sia chemioterapici sia a bersaglio molecolare rappresentano un presupposto estremamente interessante per sperare in un significativo miglioramento della prognosi di tali pazienti.

Un intervento a sostegno di una ricerca cooperativa, supportata dal Ministero della Salute, direttamente o tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e dal Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca potrebbe rappresentare il volano per facilitare l'avvio di tale collaborazione.







## Bibliografia

- Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, Tchou-Wong KM, et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2002; 180: 61-72
- Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR* 2003; 181: 163-9
- Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70
- Altomare DA, Vaslet CA, Skele KL, et al. A mouse model recapitulating molecular features of human mesothelioma. *Cancer Res* 2005; 65: 8090-5
- Ambrosini V, Zompatori M, De Luca F, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT allows somatostatin receptor imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results. *J Nucl Med* 2010; 51: 1950-5
- American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64
- Basenghi F, Zini A, Golzio LE. La prevenzione dei rischi e la tutela della salute in azienda. Milano: Ipsoa, 2009
- Beigelman-Aubry C, Brauner M. Anatomie tomographique de l'espace intercostal et de la plèvre. Plaques pleurales: diagnostic positif et diagnostic différentiel. *Rev Pneumol Clin* 2006; 62: 93-6
- Benjamin H, Lebanony D, Rosenwald S, et al. A diagnostic assay based on microRNA expression accurately identifies malignant pleural mesothelioma. *J Mol Diagn* 2010; 12: 771-9
- Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-21
- Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106: 1016-20
- Biggeri A, Pasetto R, Belli S, et al. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004; 30: 249-52
- Billé A, Belcher E, Raubenheimer H, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guys and St Thomas hospitals. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 289-96
- Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3713-8
- Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998; 89: 471-80
- Boffetta P, Autier P, Boniol M, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 399-406
- Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-8
- Bruno C, Comba P, Maiozzi P, Vetrugno T. Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 421-3
- Burdorf A, Järholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 113: 298-301

- Busacca S, Germano S, De Cecco L, et al. MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 312-9
- Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24
- Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257-60
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94
- Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 598-604
- Carette MF. Follow-up of subjects occupationally exposed to asbestos: MRI and PET scans. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 529-36
- Carnevale F, Chellini E. La diffusione delle informazioni sulla cancerogenicità dell'amianto nella comunità scientifica italiana prima del 1965. *Med Lav* 1995; 86: 295-302
- Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Mule G, et al. 3P microsatellite alterations in exhaled breath condensate from non-small cell lung cancer patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 738-44
- Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 8: 99: 51-6
- Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93
- Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Re-treatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer* 2011; 72: 73-7
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443-8
- Chow S, Campbell C, Sandrini A, et al. Exhaled breath condensate biomarkers in asbestos-related lung disorders. *Respir Med* 2009; 103: 1091-109
- Cilla S, Digesù C, Silvano G, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in unresected left-side pleural mesothelioma: a case report. *Tumori* 2010; 96: 618-22
- Cinelli M. Diritto della previdenza sociale. Torino: Giappichelli, 2012
- Cinquina P. Il rischio amianto. Rimini: Maggioli, 2009
- Cioms. International Ethical Guidelines for Epidemiological studies. Ginevra, 2009
- Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003; 58: 229-32
- Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work, Environ Health* 1997; 23: 311-6
- Corradi M, Gergelova P, Mutti A. Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 93-8
- Cristaudo A, Foddis R, Guglielmi G. Methodology and results of an experience of medical surveillance of people previously exposed to asbestos in Tuscany. *G Ital Med Lav Ergon* 2010; 32 (4 Suppl.): 385-8
- Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 29-38
- De Caris E. Il fondo per le vittime dell'amianto. *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*, 3/2011 (753-768)
- Dell'Anno P, Piccozza E. Trattato di diritto dell'ambiente, 1. Principi generali. Padova: Cedam, 2012
- DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, et al. Cy-

- topathology of malignant mesothelioma: a study of its patterns and histological bases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 25-31
- De Vos Irvine H, Lamont DW, Hole DJ, Gillis CR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of Scotland. *BMJ* 1993; 306: 1503-6
- Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, et al. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy in the years 1988-1992. *Rapporti ISTISAN 96/40*, 1996; 30p
- Di Paola M, Mastrantonio M, Comba P, et al. Territorial distribution of mortality from malignant tumors of the pleura in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 1992; 28: 589-600
- D'Orsi F. Amianto, valutazione, controllo, bonifica. Manuale per la gestione del rischio. Roma: EPC 2010
- Entwisle J. The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45: (Suppl.): S69-71
- Fantini L, Tiraboschi M. Il testo unico della salute e della sicurezza sul lavoro dopo il correttivo (D.Lgs. 106/2009). Milano: Giuffrè, 2009
- Fazzo L, De Santis M, Comba P, et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *American Journal of Industrial Medicine* 2012; 55: 11-24
- Fazzo L, De Santis M, Minelli G, et al. Mesothelioma mortality surveillance and asbestos exposure tracking in Italy. *Annali ISS in pubblicazione*, 2012
- Finkelstein MM. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997; 32: 341-8
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6
- Galantino L. Il testo unico in materia di salute e sicurezza sul lavoro. Torino: Utet, 2009
- Garland LL, Chansky K, Wozniak AJ, et al. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1938-45
- Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, et al. Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2004; 43: 215-22
- Gidakos E, Anastasiadou K, Koumantakis E, Nikolaos S. Investigative studies for the use of an inactive asbestos mine as a disposal site for asbestos wastes. *J Hazardous Materials* 2008; 153: 955-65
- Gil R, Richards W, Yesp B, et al. Epithelial Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy: Stratification of Survival With CT-Derived Tumor Volume. *Am J Radiology* 2010; 198
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom RM, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiography. The lung screening study of the National Cancer Study. *Chest* 2004; 126: 114-21
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 9-15
- Gorini G, Merler E, Chellini E, et al. Is the ratio of pleural mesothelioma mortality to pleural cancer mortality approximately unity for Italy? Considerations from the oldest regional mesothelioma register in Italy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1970-1
- Gregorc V, Zucali PA, Santoro A, et al. Phase II study of asparagine-glycine-arginine human tumor necrosis factor  $\alpha$ , a selective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2604-11
- Gruppo di studio "Amianto", DM 8 aprile 2008, Rapporto finale. Ministero della Salute 23 febbraio 2012
- Gruppo di studio problemi prevenzione amianto Ministero della Salute (DM 8 aprile 2008). Rapporto finale del gruppo di studio per la verifica dello stato di attuazione, della rispondenza delle norme relative alla

cessazione dell'impiego dell'amianto e per l'implementazione di azioni atte al loro completamento (rif. Scheda 5 e Scheda 6). 2012

Guglielmi G, et al. L'esperienza della medicina del lavoro della azienda ospedaliera universitaria pisana nella sorveglianza sanitaria degli ex-esposti ad amianto. Atti del Convegno "La sorveglianza sanitaria degli ex-esposti e le patologie correlate all'amianto: up-date sui marcatori biologici e le novità diagnostico-terapeutiche". Pisa 11 aprile 2008. Pisa: Grafiche Caroti, 2008, pp. 145-52

Hardison BL. Lung Cancer Screening Using Helical CT vs. Chest X-ray Reduces Deaths among Current and Former Heavy Smokers. <http://benchmarks.cancer.gov/2010/11/lung-cancer-screening-using-helical-ct-vs-chest-x-ray-reduces-deaths-among-current-and-former-heavy-smokers/>; <http://www.cancer.gov/news-center/radio-broadcasts>. Ultima consultazione: giugno 2012

Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncology Reports* 2005; 13: 559-83

Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6132-8

Heelan RT. CT and MR imaging in the evaluation of pleural masses. *Chest Surg Clin N Am* 1994; 4: 431-50

Heelan RT, Rusch VW, Begg CB. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR* 1999; 172: 1039-47

Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 565-601

Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1721-6

Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: A Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1317-31

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dust. Volume 100C. Lione: IARC, 2010

IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 100C 2012a. Asbestos pp. 219-309

IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 100C 2012b. Erionite pp. 312-16

INAIL. Il registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Quarto Rapporto (in press)

INAIL-DIPIA. Linee Guida Generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei Siti di Interesse Nazionale (SIN). Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, Prot. A00/06/0003296 del 3 novembre 2010

Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59: 355-63

International Agency for Research on Cancer (IARC). Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite) in IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, vol 100C: A review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts. 2011, pp. 219-309

International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100C. A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, Lione 2012

International Workshop on lung cancer screening randomised trials. State of the art in Europe after the early stop of the US NLST trial. Pisa 4 marzo 2011

Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al.; Pemetrexed expanded access program investigators. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously

- treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 506-12
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698-704
- Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2143-9
- Jensik R, Cagle JE, Milloy F, et al. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 322-30
- Jones JSP, Lund C, Planteydt HT (Eds). Commission of the European Communities: Colour Atlas of Mesothelioma. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1985
- Jube S, Rivera Z, Bianchi ME, et al. Cancer cell secretion of the DAMP protein HMGB1 supports progression in malignant mesothelioma. *Cancer Res*, published on-line, 2012
- Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997; 31: 713-8
- Kao SC, Harvie R, Paturi F, et al. The predictive role of serum VEGF in an advanced malignant mesothelioma patient cohort treated with thalidomide alone or combined with cisplatin/gemcitabine. *Lung Cancer* 2012; 75: 248-54
- Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a general urban population. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 243-50
- Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl.): 18 (abstract 7526)
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57: 10-8
- Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 965-9
- Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Trial of Gemcitabine/Cisplatin Plus Bevacizumab or Placebo in Patients With Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012 Jun 4. [Epub ahead of print]
- Kishimoto T, Kato K, Arakawa H, et al. Clinical, radiological, and pathological investigation of asbestosis. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 899-912
- Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A. Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 593-8
- Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 96-9
- Kuldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in statistics: theory and methods* 1997; 26: 481-96
- Lang-Lazdunski L, Billé A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 737-43
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40
- Lugaresi N. *Diritto dell'ambiente*. Padova: Cedam, 2012
- Lynch DA, Gamsu G, Ray CS, Aberle DR. Asbestos related focal lung masses: manifestations on conventional and high resolution CT scans. *Radiology* 1988; 169: 603-7



- Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, et al. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos. A case-control study in Casale Monferrato – Italy. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 915-9
- Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65: 164-70
- Malignant Pleural Mesothelioma Recommendations on behalf of the Second Italian Consensus Conference. Torino 25-26 novembre 2011 (in press)
- Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, et al.; Italian Mesothelioma Register (ReNaM) Working Group. Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2722-8
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al.; Italian Mesothelioma Register (ReNaM) Working Group. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012; 130: 2146-54
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012; 130: 2146-54
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D, et al. (Eds). *Registro Nazionale dei Mesoteliomi. IV Rapporto*. Roma: Inail (in press)
- Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer* 2005; 115: 142-7
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, et al. Asbestos related diseases in Italy: an integrated approach to identify unexpected professional or environmental exposure risks at municipal level. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81: 993-1001
- Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, et al. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer* 2008; 99: 173-5
- Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 26-35
- Martarelli D, Catalano A, Procopio A, et al. Characterization of human malignant mesothelioma cell lines orthotopically implanted in the pleural cavity of immunodeficient mice for their ability to grow and form metastasis. *BMC Cancer* 2006; 6: 130
- Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35: 734-8
- Martuzzi M, Comba P, De Santis M, et al. Asbestos-related lung cancer mortality in Piedmont, Italy. *Am J Ind Med* 1998; 33: 565-70
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A. Mortality from malignant pleural neoplasms in Italy (1988-1997). *Rapporti ISTISAN* 02/12. 27p; 2002
- McDonald JC, Harris JM, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med* 2006; 63: 852-25
- Merler E, Buratti E, Vainio H. Surveillance and intervention studies on respiratory cancers in asbestos-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 83-92
- Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GF. Diagnostic potential of breath analysis-focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 2004; 347: 25-39
- Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3: 20
- Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, Mason AC, et al. From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1996; 16: 613-44
- Ministero della Salute. *Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione dei tumori*



- della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Roma, 2006
- Minoia C, Sturchio E, Porro B, et al. I microRNA come indicatori biologici di esposizione ambientale e occupazionale ad amianto. *G Ital Med Lav Erg* 2011; 33: 420-34
- Mirabelli D, Calisti R, Barone-Adesi F, et al. Excess of mesotheliomas after exposure to chrysotile in Balangero, Italy. *Occup Environ Med* 2008; 65: 815-9
- Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 53-63
- Misri R, Saatchi K, Häfeli UO. Nanoprobes for hybrid SPECT/MR molecular imaging. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7: 719-33
- Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 791-803
- Montuschi L, Insolera G. Il rischio amianto. Bologna: Bonomia University Press, 2006
- Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 935-44
- Moscato U. Inquinamento ambientale: aspetti generali. Allontanamento e smaltimento dei rifiuti: il rischio dell'ecomafia e la situazione in Italia. Per Aspera ad Veritatem. Anno VII-n. 19, gennaio-aprile 2001
- Moscato U, de Belvis AG, Piccolella A. I rifiuti e l'Ecomafia in Italia. Rapporto Italia EURISPES. Dicembre, 2002
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94
- Nakataki E, Yano S, Matsumori Y, et al. Novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES-10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci* 2006; 97: 183-91
- Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, et al. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesothelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'Ispesl da parte dei Centri Operativi Regionali. 2<sup>a</sup> Edizione. Roma: Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro (Ispesl), 2003
- New York Academy of Sciences: proceedings of the Congress on Biological effects of asbestos. New York, 1964. *Ann NY Acad Sci* 1965; 132
- Ng CS, Munden RF, Libshitz HI, et al. Malignant pleural mesothelioma: The spectrum of manifestations on CT in 70 cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 415-21
- Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1243-7
- Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1449-5
- O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, et al. A randomized trial in malignant mesothelioma of early versus delayed chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 270-5
- O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 683-8
- Otsuka H, Terazawa K, Morita N, et al. Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma? *J Med Invest* 2009; 56: 16-20
- Paglietti F, Bellagamba S, Malinconico S, et al. Linee Guida Generali da adottare per la corretta gestione delle attività di bonifica da amianto nei SIN, INAIL DIPIA prot. A00/06/0001676 del 14 giugno 2012
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, Bellagamba S. Il Problema Delle Discariche E Dei Centri Di Stoccaggio Di Amianto In Italia. Atti del SARDINIA 2011,

- Tredicesimo Simposio Internazionale SARDINIA 2011 sulla Gestione dei Rifiuti e sullo Scarico Controllato, Santa Margherita di Pula, Cagliari, 2-7 ottobre 2011
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, et al. Italian Asbestos Mapping. World Asbestos Conference, 1-3 ottobre 2009
- Paglietti F, Di Molfetta V, Malinconico S, Giangrasso M. Safety Procedures during Restoration in Mining and Quarrying Areas. Atti della Conferenza internazionale CONSOIL 2010, Salisburgo, 21-24 settembre 2010
- Paglietti F, Gennari F, Giangrasso M. The Asbestos Extraction in the Balangero Mine: Environmental Consequences. Special Edition of *Geochimica et Cosmochimica Acta* 2009; 73 (Suppl. 1)
- Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, De Simone P. Environmental monitorings during reclamation's operations: evaluation of the monitorings realized in the Area Ex Sacelit inside the Site of National Interest of Milazzo (Sicily-Italy), ASTM Johnson Conference, 14-18 luglio 2008, "Critical Issues in Monitoring Asbestos", Burlington, Vermont
- Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, et al. Asbestos Risk - from raw material to waste management: the Italian experience, Critical Review on Environmental Science & Technology, on-line web-site 2012
- Paglietti F. Messa in sicurezza, bonifica e ripristino ambientale di siti inquinati da amianto. Atti del Corso Bonifica Siti Inquinati, SIGEA, marzo 2012
- Paglietti F. Mobile laboratory use during Superfund inspection: Features and Benefits. Atti dell'ASTM Johnson Conference, 24-30 July 2011, Burlington Vermont on The On-Going Asbestos Debate: What We're Learning after a Quarter Century of Johnson Conferences Sponsored by ASTM Committee D22 on Air Quality, Burlington Vermont, 2011
- Pan XL, Day HW, Wang W, et al. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1019-25
- Paris C, Thierry S, Brochard P, et al. Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009; 34: 72-9
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012; 1: 308-15
- Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability *AJR. Am J Roentgenology* 1992; 159: 961-6
- Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022-4
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72
- Phillips M, Gleeson K, Hughes JM, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-3
- Pinto C, Ardizzoni A, Betta PG, et al. Expert Opinions of the First Italian Consensus Conference on the Management of Malignant Pleural Mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 99-109
- Pira E, et al. Linee guida per la sorveglianza sanitaria degli esposti ad agenti cancerogeni e mutageni in ambiente di lavoro. Vol 2, prima revisione 2007, linee guida per la formazione continua e l'accreditamento del medico del lavoro
- Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005; 92: 580-6
- Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, et al. SENTIERI. Studio epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6 Suppl. 4): 1-204
- Poli D, Carbognani P, Corradi M, et al. Exhaled volatile compounds in patients with non-small lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respir Res* 2005; 6: 71

- Porta M (Ed). *A Dictionary of Epidemiology*. 5<sup>a</sup> edizione. International Epidemiological Association, 2008
- Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *The Oncologist* 2011; 16: 359-65
- Putzu MG, Bruno C, Zona A, et al. Fluoro-edenitic fibres in the sputum of subjects from Biancavilla (Sicily); a pilot study. *Environ Health* 2006; 5: 20
- Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038-47
- Raccomandazione del Consiglio del 2 dicembre 2003 sullo screening dei tumori n. 2003/878/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* del 16 dicembre 2003
- Ramacci L. *Diritto penale dell'ambiente*. Padova: Cedam, 2009
- Reid A, Segal A, Heyworth JS, et al. Gynecologic and breast cancers in women after exposure to blue asbestos at Wittenoom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 140-7
- Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1304-12
- Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1534-9
- Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, et al. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics* 2002; 22: S167-84
- Robinson C, Walsh A, Larma I, et al. MexTA<sub>g</sub> mice exposed to asbestos develop cancer that faithfully replicates key features of the pathogenesis of human mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 151-61
- Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1157-68
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf HG, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67: 296-301
- Saito Y, Furukawa T, Arano Y, et al. Comparison of semiquantitative fluorescence imaging and PET tracer uptake in mesothelioma models as a monitoring system for growth and therapeutic effects. *Nucl Med Biol* 2008; 35: 851-60
- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756-63
- Schulten HJ, Perske C, Thelen P, et al. Establishment and characterization of two distinct malignant mesothelioma cell lines with common clonal origin. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 176: 35-47
- Servizio Rifiuti del Dipartimento stato dell'Ambiente e metrologia ambientale - ISPRA. *Rapporto Rifiuti Speciali*. ISPRA 2012. Rapporti 155/2012
- Sheaff M. Should cytology be an acceptable means of diagnosing malignant mesothelioma? *Cytopathology* 2010; 22: 3-4
- Silvestri S. Le problematiche connesse con il perdurare della presenza di manufatti contenenti amianto. *Epidemiol Prev* 2011; 35: 139-43
- Silvestri S. Managing asbestos in Italy: twenty years after the ban. *New Solutions. A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*, 2012 (in press)
- Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 975-82
- Soffritti M, Minardi F, Bua L, et al. First experimental

- evidence of peritoneal and pleural mesotheliomas induced by fluoro-edenite fibres present in Etnean volcanic material from Biancavilla (Sicily, Italy). *Eur J Oncol* 2004; 9: 169-75
- Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 147-52
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v126-8
- Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, et al. Extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 373-8
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63
- Sun X, Wei L, Liden J, et al. Molecular characterization of tumour heterogeneity and malignant mesothelioma cell differentiation by gene profiling. *J Pathol* 2005; 207: 91-101
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022-5
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 5
- Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. The Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized controlled trial comparing extra-pleural pneumonectomy (EPP) with no EPP in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763-72
- Usami N, Fukui T, Kondo M, et al. Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients. *Cancer Sci* 2006; 97: 387-94
- Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 25-30
- Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2006; 120: 868-74
- Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361: 2221-9
- Van Meerbeeck J, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2011; 78: 92-111
- Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9
- Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al.; European organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lung Cancer Group. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362-9
- Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, et al. Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2010; 67: 311-7
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-103

- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44
- Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001288
- Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET. *RadioGraphics* 2004; 24: 105-19
- Whitaker D. The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139-51
- Win T, Lambrou T, Hutton BF, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 521-8
- World Health Organization. Air Quality Guidelines, Geneva, 2000 (updating, 2012). [www.ispesl.it/amianto/amianto/analisi/analisi.htm](http://www.ispesl.it/amianto/amianto/analisi/analisi.htm). Ultima consultazione: giugno 2012
- Yamaoka N, Kawasaki Y, Xu Y, et al. Establishment of in vivo fluorescence imaging in mouse models of malignant mesothelioma. *Int J Oncol* 2010; 37: 273-9
- Yanagihara K, Tsumuraya M, Takigahira M, et al. An orthotopic implantation mouse model of human malignant pleural mesothelioma for in vivo photon counting analysis and evaluation of the effect of S-1 therapy. *Int J Cancer* 2010; 126: 2835-46
- Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical Value of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-Related Benign Pleural Disease An Observational Pilot Study. *J Thoracic Oncol* 2009; 4: 1480-4
- Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12: 254-9
- Zanazzi C, Hersmus R, Veltman IM, et al. Gene expression profiling and gene copy-number changes in malignant mesothelioma cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 895-908
- Zauderer MG, Krug LM. The Evolution of Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Current Treatment Options in Oncology* 2011; 12: 163-72
- Zimling ZG, Sørensen JB, Gerds TA, et al. Low ERCC1 expression in malignant pleural mesotheliomas treated with cisplatin and vinorelbine predicts prolonged progression-free survival. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 249-56
- Zona A, Bruno C. Health surveillance for subjects with past exposure to asbestos: from international experience and Italian regional practices to a proposed operational model. *Ann Ist Super Sanità* 2009; 45: 147-61
- Zoppoli L, Natullo G, Pascucci P. Le nuove regole per la salute e la sicurezza dei lavoratori. 2ª edizione. Milano: Ipsoa, 2010
- Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 543-58
- Zucali PA, Giovannetti E, Destro A, et al. Thymidylate synthase and excision repair cross-complementing group-1 as predictors of responsiveness in mesothelioma patients treated with pemetrexed/carboplatin. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2581-90
- Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75: 360-7







